

INTRARENALE UND PERIPHERE RENINAKTIVITÄT BEI PATIENTEN MIT NIERENARTERIEINSTENOSE

Untersuchungen zur Pathogenese der renovaskulären Hypertonie

Josef Bauer

1977

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

INTRARENALE UND PERIPHERE RENINAKTIVITÄT
BEI PATIENTEN MIT NIERENARTERIEINSTENOSE

Untersuchungen zur Pathogenese der renovaskulären Hypertonie



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Bauer
aus
Tiefenbach
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr.E.Held

Mitberichterstatter: Professor Dr.E.Buchborn

Dekan: Professor Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.3.1977



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A Vorwort	7
B Einleitung (Zur Geschichte der Nierenarterienstenose)	8
C Stand der Forschung	
I Die Physiologie des Renin-Angiotensin- Systems (RAS)	11
1 Komponenten des RAS	11
2 Kontrolle der Reninfreisetzung	11
a) Mechanisch anatomische Kontrolle	11
b) Barorezeptorentheorie	13
c) Macula densa-Theorie	15
d) Kontrolle durch das autonome Nervensystem	15
e) Humorale Regulation	16
II Das RAS bei einseitiger Nierenarterien- stenose (NAST)	17
1 Modelle der NAST	17
2 Bedeutung des RAS bei der einseiti- gen NAST	18
3 Pathophysiologische Vorstellungen zur Genese des renovaskulären Hochdrucks	20
III Die Reaktivität des Renins	22
1 Renininhibitor	23
a) Phospholipid-Renininhbitor	24
b) Protein-Renininhbitor	24
2 Reninaktivator	25
3 Renale Prostaglandine	25

	Seite
IV Weitere Substanzen, die bei der Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks von Bedeutung sein könnten	28
1 Nephrotensin	28
2 Antihypertensives Neutrales Renomedulläres Lipid (ANRL)	28
D Ziel der Arbeit	30
E Material und Methoden	32
I Patientengut	32
II Vorbereitung der Patienten	32
1 Zur peripheren Plasmareninbestimmung	32
2 Zur Nierenvenenreninbestimmung	34
III Analysen des RAS	35
1 Substratanreicherung	35
a) Fraktionierte $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung	35
b) Sephadex-Gelfiltration über G-75	37
2 Reninbestimmung	37
a) Bioassay	37
b) Radioimmunoassay	40
3 Bestimmung der Reninkonzentration in einzelnen JGA's	43
a) Mikrodissektion	43
b) Inkubationsansatz	44
4 Bestimmung der Reninsubstratkonzentration im Plasma	45
5 Bestimmung der Angiotensinaseaktivität im Plasma	46
6 Wirkung von Plasma auf die Renin-Renin-substratreaktion	46
7 Bestimmung der Michaelis-Menten-Konstante (MMK)	47

a) angereichertes und gereinigtes menschliches Renin	47
b) JGA-Renin	47
c) Plasma-Renin	48
8 Berechnung der Michaelis-Menten-Konstante	48
a) nach Lineweaver-Burk	49
b) nach Woolf-Hofstee	50
c) nach F.M.Merino	50
F Ergebnisse	52
I Bestimmung der MMK von menschlichem Standardrenin und Hammelsubstrat	52
II Bestimmung der Reninkonzentration bzw. der Reninaktivität in den verschiedenen Kompartimenten	53
1 Intrarenale Reninkonzentration	53
2 Nierenvenenreninaktivität	56
3 Periphere Plasmareninaktivität	59
III Reninsubstrat und Angiotensinaseaktivität in beiden Nierenvenen	61
IV Wirkung von Plasma auf die Renin-Renin-substratreaktion	62
V Bestimmung der MMK von Renin verschiedener Kompartimente	65
1 JGA-Renin	65
2 Nierenvenenrenin	65
3 Peripheres Renin	65
4 Beeinflussung der MMK durch Zusatz von Prostaglandin E ₂	67

	Seite
VI Korrelationen von Plasmarenin und intra- renalem Renin	68
1 Korrelation zwischen JGA-Reninkon- zentration und Nieren <u>venen</u> reninakti- vität der stenosierten Niere	68
2 Korrelation zwischen JGA-Reninkonzen- tration und Nieren <u>arterien</u> reninkonzen- tration der kontralateralen Seite	69
3 Korrelation zwischen JGA-Reninkonzen- tration und Alter	70
4 Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und peripherer Plasmarenin- aktivität	70
5 Korrelation zwischen Nierenvenenrenin- aktivität bzw. intrarenaler Reninkon- zentration der stenosierten Niere und dem Drucksprung über der Stenose	71
G Diskussion	73
I Methodik	73
II Ergebnisse	79
1 Reninbestimmungen	79
2 Michaelis-Menten Konstanten	85
H Zusammenfassung	90
I Anhang	
I Literatur	92
II Lebenslauf	124

A B K Ü R Z U N G E N

Ag	=	Angiotensin
AG	=	Antigen
AK	=	Antikörper
C.E.	=	Converting Enzym
JGA	=	Juxtaglomerulärer Apparat
IRRC=RRC	=	Intrarenale Reninkonzentration
MMK= K_M	=	Michaelis-Menten-Konstante
NAST	=	Nierenarterienstenose
NVRA	=	Nierenvenenreninaktivität
P	=	Drucksprung über der Stenose
PG	=	Prostaglandin
PRA	=	Plasmareninaktivität
RA	=	Reninaktivität
RAS	=	Renin-Angiotensin-System
RC	=	Reninkonzentration
RIA	=	Radioimmunoassay
RS=S	=	(Renin-)Substratkonzentration
V	=	Angiotensinbildungsgeschwindigkeit
V_o	=	initiale Angiotensinbildungs- geschwindigkeit

In Dankbarkeit

meinen Eltern gewidmet

A Vorwort

In zivilisierten Ländern leiden etwa 20 % der Menschen über 45 Jahre an einem hohen Blutdruck (212), der ein entscheidender Risikofaktor für eine Reihe anderer Erkrankungen ist, wie z.B. für die Herzinsuffizienz, die Arteriosklerose oder die Gehirnblutung (30,92). In Anbetracht der großen nosologischen Bedeutung der Hypertonie erscheint es daher gerechtfertigt, der Forschung auf diesem Gebiet eine breite Basis einzuräumen. Doch trotz intensivster Bemühungen ist auch heute über die Ursache des Hochdrucks noch relativ wenig bekannt. Nur bei etwa 20 % der Hochdruckpatienten läßt sich dessen Pathogenese klären, in etwa 15 % soll eine gestörte Nierenfunktion die Ursache des Hochdrucks sein. Dabei spielt die Nierenarterienstenose mit ca. 6 % eine bedeutende Rolle, die angegebenen Zahlen schwanken jedoch zwischen 2 % und 30 % (33). Diese Hochdruckform ist insofern von großer Bedeutung, weil sie kausal therapierbar ist, d.h. operativ geheilt werden kann. In dieser Arbeit soll zunächst ein kurzer Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung zur Pathophysiologie des renovaskulären Hochdrucks gegeben werden. Danach sollen eigene Untersuchungen zu diesem Problemkreis beschrieben und diskutiert werden.

B Einleitung

Zur Geschichte der Nierenarterienstenose

Wie so viele Entdeckungen in der Medizin ist auch die Erkennung der renalen Hypertonie in erster Linie der genauen Beobachtungsgabe eines Menschen zu verdanken. Es war dies der englische Arzt Richard Bright, der selbst dazu schrieb: "Die genaue und getreue Beobachtung nach dem Tode mit den während des Lebens zur Schau gestellten Symptomen zu verbinden, muß in einem gewissen Maße die Ziele unserer edlen Kunst befördern. Und je ausgedehnter die Beobachtungen sind und je enger die Verbindung ist, die aufgespürt werden kann, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß wir die wahre Analogie und Abhängigkeit entdecken, die sowohl zwischen funktionalen und organischen Störungen, als auch zwischen diesen und den äußerlichen Symptomen besteht, die allein während des Lebens unserer Nachforschung unterworfen sind." (22a)

In diesem Sinne begann Bright nicht nur die Zusammenhänge von Nierenkrankheit und Wassersucht zu untersuchen, sondern vermutete auf Grund seiner exakten Beobachtungsgabe auch als erster einen Zusammenhang zwischen einer erkrankten Niere und einer Hypertrophie der linken Herzkammer bzw. eines erhöhten Blutdrucks (22b). In der Folgezeit entstanden mehrere Theorien zur Erklärung der Pathogenese des renalen Hochdrucks. L. Traube (187) stellte 1856 die These auf, daß die Reduktion des renalen Blutflusses ein erhöhtes Blutangebot für den systemischen Kreislauf bedeutet und so zur Entstehung eines erhöhten Blutdrucks beiträgt. August Bier (11) deutete um die Jahrhundertwende den erhöhten Blutdruck als Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Filtrationsdruckes bei verminderter filtrierender Oberfläche. Eine drit-

te Theorie sah in einer verminderten Ausscheidungs-
funktion der Niere und der damit verbundenen Reten-
tion von Stoffen, die zu einer systemischen Vasokon-
striktion führen, den pathogenetischen Mechanismus (86).
Auch R. Bright hatte schon die Frage aufgeworfen, ob
nicht eine "altered quality" des Blutes für die Blut-
druckerhöhung verantwortlich sein könnte. 1898 führte
die Suche nach einem solchen Stoff, der von der Niere
sezerniert würde, zum Erfolg. Tigerstedt und Bergmann
(182) fanden nach Injektion einer Salzextraktion aus
Kaninchennieren in andere Kaninchen einen Anstieg des
Blutdrucks. Sie nannten diesen Nierenextrakt "Renin".
Goldblatt und Mitarbeiter (65) gelang es 30 Jahre spä-
ter, ein tierexperimentelles Modell zur Erzeugung eines
Hochdrucks zu entwickeln: Wenn bei den Versuchstieren
eine Nierenarterie eingeengt wurde, wobei die andere
Niere intakt blieb, entwickelte sich ein hoher Blut-
druck. Durch Entfernung der Klemme konnte wieder ein
normaler Druck hergestellt werden. Braun-Menendez (21)
gelang es schließlich, durch gleichzeitige Abklemmung
der Nierenvene bei Konstriktion der Nierenarterie die
Entwicklung eines Hochdrucks zu verhindern. Er schloß
daraus, daß von der stenosierten Niere eine Substanz,
das Renin, sezerniert wird, das für die Genese des
Hochdrucks verantwortlich ist. Er und Page (145) konn-
ten weiterhin zeigen, daß durch das Renin eine vasoak-
tive Substanz, das Angiotensin, von einem im Blutplas-
ma vorhandenen Protein abgespalten wird, und daß dar-
auf die vasokonstriktorische Wirkung des Renins beruht.

Butler (32) hat 1937 zum ersten Mal die praktische Be-
deutung der Versuche von Goldblatt gezeigt, als er
durch Entfernung einer pyelonephritischen Schrumpfnie-
re einen Hypertonus heilen konnte. Die Folge war die
kritiklos durchgeführte Nephrektomie zur Therapie des
Hochdrucks, "The rape of the nephros", wie Capelli (33)

es nennt, begann. Erst H. W. Smith (171) konnte dieses Nephrektomiefieber abkühlen, als er zeigen konnte, daß die Heilungschancen bei diesen kritiklosen Nephrektomien nur etwa 19 - 26 % waren. Die Entwicklung der Arteriographie (149, 172) lenkte schließlich das Augenmerk wieder auf die renovaskuläre Form des renalen Hochdrucks. Doch nicht jede angiographisch nachgewiesene NAST hat einen Hochdruck zur Folge. Dustan (47) und Eyler (56) fanden bei einem Drittel der Patienten, die wegen anderer Erkrankungen einer Aortographie unterzogen wurden, selbst aber keinen Hochdruck hatten, derartige stenotische Veränderungen der Nierenarterie. Holley (81) konnte in einer Autopsiestudie sogar bei 49 % der verstorbenen Patienten (jeder Altersklasse und verschiedener Todesursache) solche Veränderungen nachweisen. Es war daher notwendig, Tests zu entwickeln, welche die funktionelle Signifikanz derartiger Läsionen bewiesen. Howard (83) beschrieb hierzu ein Verfahren, das auf dem Prinzip der ungleichen Ausscheidungsfunktion der Nieren bei renovaskulärem Hochdruck beruhte. Dieser invasive diagnostische Eingriff ist wegen des hohen Infektionsrisikos heute nahezu ganz verlassen worden.

Dagegen brachte die Möglichkeit der direkten Reninbestimmung in den 60er Jahren einen entscheidenden Fortschritt. 1964 beschrieben Judson und Helmer (89) zum ersten Mal den prognostischen Wert der Bestimmung der RA in beiden Nierenvenen.

Diese Untersuchung ist auch heute noch der entscheidende Parameter bei der Diagnose einer funktionell wirksamen Nierenarterienstenose.

C Stand der Forschung (unter besonderer Berücksichtigung
des Renin-Angiotensin-Systems)

I Die Physiologie des Renin-Angiotensin-Systems (RAS)

1 Komponenten des RAS

Renin ist ein proteolytisch wirkendes Enzym, das in der Niere in membrangebundenen cytoplasmatischen Granula der epitheloiden Zellen der afferenten Arteriole (49, 66) gebildet und gespeichert wird. Es spaltet aus dem Reninsubstrat (Abb. 1), dem Angiotensinogen, ein Dekapeptid ab, das Angiotensin I. Unter Einwirkung von Converting Enzym (C. E.), das hauptsächlich in der Lunge gebildet wird, aber auch im zirkulierenden Blut, in der Niere und in anderen Organen vorhanden ist, entsteht daraus das Angiotensin II. Dieses Oktapeptid ist die biologisch wirksame Substanz, welche an spezifischen Rezeptoren der glatten Muskelzelle der Gefäße, den Zellen der Nebennierenrinde und im ZNS angreift. Angiotensin II wird durch eine große Zahl von spezifischen und unspezifischen Peptidasen, den sogenannten Angiotensinasen, sehr schnell inaktiviert; die daraus entstehenden Metabolite zeigen nur mehr eine geringe biologische Aktivität. Die wirksame Reninaktivität ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in diesem Reaktionssystem. Durch Änderung dieser Aktivität, die durch die Reninsynthese, den Reninrelease und den Reninabbau gesteuert werden kann, ändert sich auch die Menge an biologisch wirksamen Ag II.

2 Kontrolle der Reninfreisetzung

a) Mechanisch anatomische Kontrolle

Ausgehend von der anatomischen Struktur des JGA, zu dem man die epitheloiden Zellen der afferen-

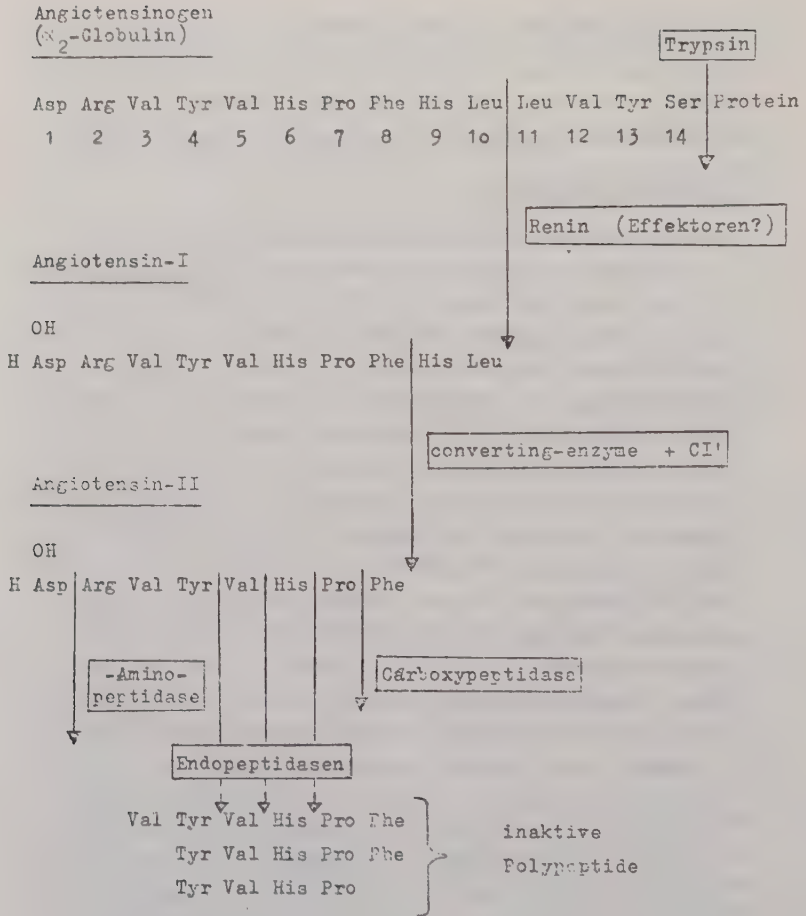


Abb. 1

Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems

ten Arteriole und die Macula densa zählt, spezifischen Zellen im Kontaktbereich von distalem Tubulus zu afferenter bzw. efferenter Arteriole, postulierten Barajas und Idem (7, 85) ein Modell der Reninfreisetzung, das auf rein mechanischen Vorstellungen beruht. Sie nehmen an, daß der mehr oder minder enge Kontakt von afferenter bzw. efferenter Arteriole zum Tubuluslumen die Reninfreisetzung aus den in den epitheloiden Zellen lokalisierten Reningranula reguliert (Abb. 2).

Eine Minderdurchblutung der afferenten Arteriole würde wegen der Elastizität des Gefäßes zu einer Abnahme des Durchmessers und somit zu einer geringeren Kontaktfläche zwischen afferenter Arteriole und macula densa führen. Dies würde einen Anstieg des Reninreleases bedeuten.

b) Baroreceptorentheorie

Tobian et al (183) fanden bei einem Anstieg des renalen Perfusionsdruckes eine Abnahme des Granulationsindex (= Abnahme des Reningehaltes in den epitheloiden Zellen des JGA). Am Modell der denervierten, nicht filtrierenden Niere konnten diese Befunde bestätigt werden (14, 15). Diese Theorie geht demnach von der Vorstellung aus, daß an der afferenten Arteriole Rezeptoren lokalisiert sind, die auf Änderungen des transmuralen Druckes reagieren. Bei einem Druckabfall kommt es zu einer vermehrten Synthese und/oder Freisetzung von Renin. Auch Churchill und Mitarbeiter (37) postulierten neuerdings diese Baroreceptoren.

Im chronischen Stadium des renovaskulären Hochdrucks kommt es jedoch - wie in Tierexperimenten nachgewiesen werden konnte - in den meisten Fällen weder zu einer Erniedrigung des Perfusionsdrucks noch zu einer Erniedrigung des renalen Blutflusses (60, 177). Es wird daher

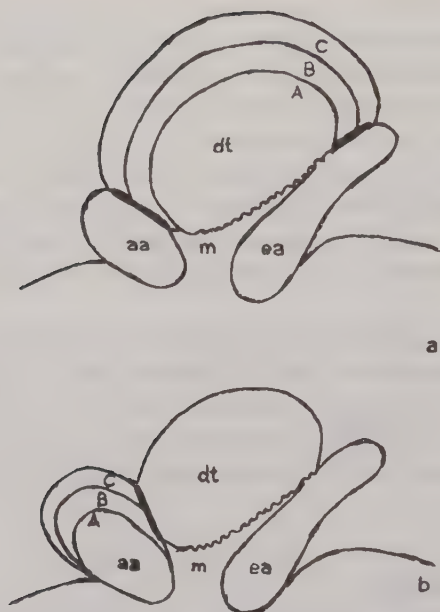


Abb. 2

Mechanisch-anatomisches Modell zur Kontrolle des Reninreleases (nach Barajas 7)

Der permanente Kontakt zwischen distalem Tubulus (dt) und Macula densa (m) zur efferenten Arteriole (ea) wird durch die gewellte Linie angezeigt; der reversible Kontakt zwischen afferenter (aa) und efferenter Arteriole (ea) und distalem Tubulus (dt) wird durch die dick gedruckten Linien repräsentiert.

Bei a) ist die Macula densa Theorie zugrundegelegt: die verschieden starke Dehnung des distalen Tubulus (A, B, C) führt zu unterschiedlichem Kontakt mit der Macula densa und somit zu unterschiedlicher Reninfreisetzung. Beispiel b) wird im Sinne der Barorezeptorentheorie interpretiert: die verschieden starke Dehnung der afferenten Arteriole (A, B, C) dient als Stimulus zur Reninfreisetzung.

diskutiert, daß der auch in diesem Stadium verminderte Druckpuls, d. h. die Abnahme der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck, der spezifische Reiz für die Baroreceptoren und somit für den Reninrelease ist (60).

c) Macula densa-Theorie

Diese Theorie beruht auf den Experimenten von Vander (191) und der Gruppe um Thureau (103, 178, 179). Auf Grund dieser Experimente ist es sehr wahrscheinlich, daß Änderungen des Natriumangebotes an der Macula densa die Reninfreisetzung stimulieren können, doch ist es bis jetzt noch nicht klar, ob dieser Stimulus ein Anstieg oder ein Abfall des distalen Natriumangebotes ist. Möglicherweise spielt dabei die gegenüber dem intrazellulären Kompartiment der JGA-Zellen wechselnde intratubuläre NaCl-Konzentration (180) bzw. der Natriumfluß in die juxtaglomerulären Zellen (137) die entscheidende Rolle.

d) Kontrolle durch das autonome Nervensystem

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, daß das autonome Nervensystem an der Kontrolle der Reninfreisetzung beteiligt ist. So konnten adrenerge und cholinerge Nervenfasern in engem Kontakt mit dem vaskulären und tubulären Elementen des JGA gefunden werden (133, 204). Durch elektrische Reizung der renalen Nervenfasern (87) oder der Medulla oblongata (150) kam es zu einem Anstieg der Reninfreisetzung. Renale Sympathektomy (130) oder elektrische Stimulation des Hypothalamus (208) hemmte die Reninfreisetzung.

Da in Zellsuspensionen aus Nierenrindengewebe oder in Nierenschnitten nach Zugabe von Catecholaminen eine vermehrte Freisetzung von Renin gemessen werden kann, ist

anzunehmen, daß der Reninrelease auch direkt über adrenerge Rezeptoren stimuliert werden könnte (127, 158). Durch Anwendung von α - und β -Blockern konnte nachgewiesen werden, daß der Reninrelease dabei vor allem über β -Rezeptoren gesteuert wird (5, 64). Auch beim Menschen konnten Michelakis und Mitarbeiter durch chronische Gabe von Propranolol, einem spezifischen β -Rezeptoren-Blocker, bei Normalpersonen und bei Patienten mit essentiellem und renovaskulärem Hochdruck die Reninsekretion bei aufrechter Körperhaltung bzw. nach Natriumverarmung hemmen (128). Durch α -Receptor-Blockade konnte die Reninfreisetzung nicht beeinflußt werden. Vandongen und Mitarbeiter (192) konnten diese Dominanz der β -Rezeptoren mit ihren Versuchen an der isoliert perfundierten Rattenniere bestätigen.

e) Humorale Regulation

Zu den humoralen Regulatoren des Reninreleases gehören außer den schon erwähnten Katecholaminen Natrium- und Kaliumionen, ADH und Angiotensin II. Unter Kaliumeinnahme kommt es bei Normalpersonen und bei Hypertonikern zu einer Reduktion der PRA (25). Kaliumentzug führt zur Zunahme der Reninaktivität. Der Mechanismus der Aktivierung des Reninreleases ist noch nicht genau bekannt, doch wird ein tubulärer Mechanismus vermutet, da diese Hemmung der Reninfreisetzung nur bei filtrierender Niere zu finden ist (167).

Viel schwieriger ist es, eine direkte Relation zwischen Plasmanatriumkonzentration und Reninrelease zu finden, da hier auch noch andere Parameter wie das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und der Perfusionsdruck verändert werden (142). Infusionen mit hypertonen Natriumlösungen in die Nierenarterie haben aber gezeigt, daß ein erhöhtes Natriumangebot zur Hemmung der Reninfreisetzung führt (137). Auch zwischen der Natriumbilanz

und der intrarenalen Reninkonzentration bzw. der PRA besteht eine inverse Korrelation (72).

Bei ADH-Anstieg kommt es zu einem Abfall der Reninsekretion (176, 190), ebenso bei erhöhten Angiotensin II-Spiegeln. Dieser negative Feedback-mechanismus erfolgt wahrscheinlich über spezifische, in den Zellen des JGA lokalisierte Rezeptoren (16).

II Das RAS bei der Nierenarterienstenose (NAST)

1 Modelle der NAST

Goldblatt (65) hat zwei experimentelle Modelle für die Erzeugung eines renovaskulären Hochdrucks entwickelt (Abb. 3)

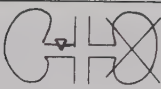
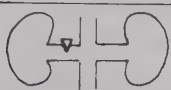
	Akute Phase			Chronische Phase		
	Blutdruck	PRA	IRAC	Blutdruck	PRA	IRAC
 "One-Kidney-Modell"	↑	n	n	↑	n	n
 "two-Kidney-Modell"	↑	↑	↑	↑	↑/n	↑/n

Abb. 3

Reninkonzentration und arterieller Blutdruck in der akuten und chronischen Phase des experimentellen renovaskulären Hochdrucks

- a) das "One-kidney-Goldblatt-Modell" und
- b) das "Two-kidney-Goldblatt-Modell".

Im ersten Fall wird eine Nierenarterie abgeklemmt und die andere Niere gleichzeitig entfernt. Bei dieser Hochdruckform ist im akuten und chronischen Experiment sowohl intrarenal als auch im peripheren Venenblut die Reninkonzentration normal (71, 97, 155). Im zweiten Modell bleibt bei Einengung einer Nierenarterie die kontralaterale Niere intakt. Im akuten Stadium sind dabei die intrarenale und die periphere Reninkonzentration erhöht (71, 75, 95, 141, 155), im chronischen Stadium ist jedoch die Reninkonzentration in beiden Kompartimenten nur mehr gering erhöht oder wieder normal, obwohl der Blutdruck hoch bleibt (17, 97, 185). Im folgenden soll nur der "Two-kidney-Goldblatt-Hypertonus" diskutiert werden, da im wesentlichen diese Hochdruckform als Modell für die einseitige Nierenarterienstenose beim Menschen betrachtet werden kann.

2 Bedeutung des RAS bei einseitiger NAST

Ob das RAS bei der Aufrechterhaltung des normalen Blutdrucks eine Rolle spielt, ist bis heute umstritten (12, 26, 148, 206). Die Bedeutung des RAS im akuten Stadium des renovaskulären Hochdrucks ist jedoch gesichert (71, 75, 97, 155). Die Tatsache, daß 20 % der Patienten im chronischen Stadium des renovaskulären Hochdrucks einen normalen PRA-Spiegel haben und daß auch in Tierexperimenten in der chronischen Phase weder intrarenal noch peripher in allen Fällen eine erhöhte Reninkonzentration gefunden werden konnte (71, 155), zeigt jedoch, daß in dieser Phase eine pathogenetische Erklärung - basierend auf Messungen von Reninkonzentrationen - fehlt.

Fell et al (58) demonstrierten 1943 die biologische Relevanz des Histamin dadurch, daß sie Kaninchen durch aktive Immunisierung gegen Histamin vor anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe von Eialbumin schützen konnten. Ähnlich gelang es auch, durch Immunisierung gegen Insulin einen Diabetes mellitus zu provozieren (68). Durch derartige Versuche wurde schließlich auch versucht, die Bedeutung des RAS beim renovaskulären Hochdruck zu erfassen.

Trotz normalem peripheren Reninspiegel konnte durch aktive (wiederholte Injektion von Reninextrakten) bzw. passive Immunisierung (Injektion von Reninantikörpern) ein chronischer renovaskulärer Hochdruck gesenkt werden (44, 63, 195). Die Aussagekraft dieser Befunde wurde aber durch die Kritik eingeschränkt, daß bei diesen Versuchen keine reinen Substanzen verwendet wurden, so daß auch andere Proteine oder Peptide die beobachteten Veränderungen hätten bewirken können. Christlieb gelang es schließlich 1967 (36), durch aktive Immunisierung von Ratten gegen Angiotensin II einen infolge einer Nierenarterienstenose chronisch erhöhten Blutdruck zu senken. Diese Versuche konnten jedoch später nicht bestätigt werden: Trotz Immunisierung mit Val⁵-Ag II bzw. Asp¹-Val⁵-Ag II konnte bei Ratten (35, 52) und Kaninchen (51, 88, 116) nach Konstriktion einer Nierenarterie die Entwicklung eines Hypertonus nicht verhindert bzw. ein bereits vorhandener Hochdruck nicht gesenkt werden. Walker et al (196) konnten jedoch zeigen, daß trotz hoher Antikörperspiegel auf Grund des veränderten Ag II-Fließgleichgewichtes das ungebundene Ag II ausreicht, um physiologisch wirksam zu sein. Thurston und Mitarbeiter (181) erklärten die Unwirksamkeit der Ag II-Antikörper auch damit, daß diese als relativ große Moleküle nicht die Ag II-Moleküle erreichen können, welche nach Thurston möglicherweise erst unmittelbar

an den Rezeptoren gebildet werden. Durch Verwendung spezifischer kompetitiver Inhibitoren von Ag II (Sark¹-Ala⁸-Ag II) konnte schließlich der Blutdruck in der Frühphase des unilateralen renovaskulären Hochdrucks (2 Wochen) gesenkt werden (148), nicht dagegen im chronischen Stadium. Anderen Arbeitsgruppen um Brunner gelang es jedoch dann, mit spezifischen Ag II-Antikörpern (26) bzw. mit spezifischen Ag-II-Inhibitoren (12, 13, 26, 181, 209) auch bei chronisch hypertensiven Tieren den Blutdruck zu senken. Auch beim Menschen mit renovaskulärem Hochdruck führte die Infusion dieser Inhibitoren zur Senkung des Blutdrucks (28).

Einen weiteren Beweis für die pathogenetische Bedeutung des RAS beim renovaskulären Hochdruck lieferte die Anwendung eines spezifischen Inhibitors des C. E., der aus dem Venenblut einer Schlangenart (Bothrops jararaca) isoliert wurde und schließlich synthetisiert werden konnte. Mit diesem Nonapeptid konnten Miller und Mitarbeiter (129) die Entwicklung eines Hochdrucks nach Konstriktion der Nierenarterie verhindern. Ähnliche Befunde erhielten auch Krieger und Mitarbeiter (100) mit einem Pentapeptid.

3 Pathophysiologische Vorstellungen zur NAST

Über welchen Mechanismus das RAS an der Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks beteiligt ist, scheint noch unklar. Eine alleinige Erhöhung des peripheren Widerstandes über eine vermehrte Ag II-Bildung scheint zumindest für die Patienten mit normalen peripheren Plasmapreninspiegeln nicht zuzutreffen. Hierzu haben Laragh (107) und Kurtzmann (102) eine neue Theorie entwickelt. Sie ziehen in diesen Fällen mit renovasku-

lärem Hochdruck und normaler peripherer Reninaktivität das "One-kidney-Goldblatt-Modell" aus den Tierexperimenten als Erklärung heran: Dort kommt es, da die gesunde Niere entfernt ist, allmählich zu einer Salz- und Wasserretention, die ihrerseits den erhöhten Blutdruck und die Suppression des Renins bewirkt. Auch beim Menschen könnte in den Fällen mit normalen peripheren Reninspiegeln die kontralaterale Niere in ihrer Funktion bereits so geschädigt sein, daß es zu einer mehr oder minder starken Retention von Salz und Wasser und somit zu einer Suppression des Renins kommt. In diesen Fällen kann von einer "Volumenform" des renovaskulären Hochdrucks gesprochen werden (102, 107). Diese läßt sich jedoch durch Salzzug wieder in eine "konstriktorische Form" mit erhöhten Reninspiegeln überführen. Auch Tagawa et al (177) diskutieren, daß beim chronisch renovaskulären Hochdruck des Menschen die verminderte Natriumausscheidung durch die stenosierte bzw. die hypertensiv geschädigte kontralaterale Niere ein entscheidender Faktor ist. In der Tat konnte eine Abhängigkeit der Ag II-Rezeptorempfindlichkeit an den Gefäßmuskelzellen von der Na-Bilanz gefunden werden: je höher die Na-Aufnahme, umso mehr Ag II-Antikörper ist nötig, um die pressorische Antwort auf Ag II zu inhibieren (27), d. h., die Ag II-Rezeptoren sind umso empfindlicher, je positiver die NaCl-Bilanz ist. Beim renovaskulären Hochdruck scheint in Verbindung mit dem RAS ein weiterer Faktor von Bedeutung zu sein. Das sympathische Nervensystem besitzt - wie bereits erwähnt - Rezeptoren für Ag II. Es konnte gezeigt werden, daß die Ag II-Konzentrationen zur Stimulation des Noradrenalin-releases viel niedriger liegen als diejenigen, welche zur direkten Vasokonstriktion notwendig sind (45, 116). Diese Ergebnisse sprechen durchaus für die Möglichkeit, daß systemische Effekte des Angiotensin II auf das sympathische Nervensystem eine wesentliche Rolle bei der

Aufrechterhaltung des renovaskulären Hochdrucks spielen (53).

III Die Reaktivität des Renins

Die Ag II-Bildung scheint außer durch die Renin- und Substratkonzentration in Niere und Blut auch noch durch Substanzen beeinflusst zu werden, welche die Reninreaktivität beeinflussen. So fanden schon Tigerstedt und Bergmann bei nephrektomierten Tieren eine gegenüber den Normaltieren erhöhte pressorische Antwort auf die intravenöse Gabe ihres Reninextraktes (182). Dieser erhöhte Blutdruckanstieg konnte durch Transfusion von normalem Blut in nephrektomierte Tiere vermindert werden (146). Zwei Jahrzehnte später wurden diese Befunde durch Kreuzzirkulationsexperimente zwischen nephrektomierten und normalen Ratten bestätigt (70). Auch Carretero und Gross (34) diskutierten humorale Faktoren, die mit dem RAS interferieren, als sie durch exogene Vermehrung der in vivo Reninsubstratkonzentration nicht eine entsprechende Steigerung der pressorischen Antwort auf Reningabe fanden und umgekehrt bei Verminderung der in vivo Substratkonzentration nach Nephrektomie keine entsprechende Reduzierung. Andere Forschergruppen fanden auch in vitro nach Reninzugabe eine erhöhte Angiotensinbildungsrate im Plasma nephrektomierter Tiere (98, 165). Montague (132) konnte bei enzymkinetischer Untersuchung einen zweifachen Abfall von K_M und einen dreifachen Anstieg von V_{max} nach Nephrektomie feststellen. Blaquier (18) vermochte dies jedoch nicht zu bestätigen; er versuchte die erhöhte Angiotensinbildung nach Nephrektomie allein mit der Zunahme der Substratkonzentration zu erklären. Lazar und Romero (110) haben im peripheren Blut von Kaninchen die Anfangsgeschwindigkeit der Angiotensinbildung (V_0) bei Kontrolltieren, nach einseitiger Nierenarterienstenosierung sowie nach kon-

sekutiver kontralateraler Nephrektomie gemessen. Nach kontralateraler Nephrektomie fanden sie dabei einen deutlichen Anstieg von Vo. Ebenso konnte bei Patienten mit renovaskulärem Hochdruck im Venenplasma der stenosierten Niere ein erhöhtes Vo gemessen werden (156). Kotchen (98) und Maebashi (117) fanden bei Zusatz von Plasma solcher Patienten zu einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz eine höhere Angiotensinbildung in vitro. Alle diese Befunde wurden als Sekretion eines Renin Aktivators aus oder als Fehlen eines Renininhibitors in der stenosierten Niere gedeutet.

1 Renininhibitor

Verschiedene Beobachtungen und Experimente haben dazu geführt, von einer "antihypertensiven Funktion" (147) der gesunden Niere zu sprechen. So führte die Entfernung der kontralateralen Niere beim "Two-Goldblatt"-Modell zu einer verstärkten Hypertension (27, 72). Muirhead und Mitarbeiter (136) sahen im "Renoprival Hypertension", d. h. einem Hochdruck bei Fehlen von Nierengewebe, z. B. bei anephrischen Patienten, einen Beweis für diese Tatsache. Durch Autotransplantation von medullärem Nierengewebe konnten sie die Entwicklung einer solchen Hochdruckform verhindern, mit einer Autotransplantation von Nierenrindengewebe gelang dies nicht. Auch die Entwicklung eines renovaskulären Hochdrucks konnte durch Transplantation von Nierenmarkgewebe verhindert werden (104, 136).

Tobian (186) diskutierte, daß die antihypertensive Funktion der Niere durch Hyperperfusion des Nierenmarkes stimuliert werden könnte. Der bei einseitiger NAST über eine Aktivierung des RAS verursachte Hochdruck würde also die antihypertensive Funktion der kontralateralen Niere triggern.

a) Phospholipid-Renininhibitor

1967 gelang es Sen und Smeby (144, 165) aus Nieren eine Substanz zu isolieren, die in vitro einen hemmenden Einfluß auf die Ag II-Bildungsgeschwindigkeit ausübt. Diese Substanz ist ein Phospholipid, welches einen besonders hohen Anteil an Arachidonsäure in der C₂-Position besitzt. Durch die enzymatische Wirkung von Phospholipase A₂ entsteht daraus das biologisch wirksame, d. h. Renininhibierende Lysophospholipid. Nach täglicher intramuskulärer Injektion dieses Phospholipids bei Ratten mit akutem und chronischen renovaskulärem Hypertonus konnte der Blutdruck gesenkt werden (166). Ebenso vermochte diese Substanz die pressorische Antwort von exogen injiziertem Renin zu inhibieren, nicht jedoch die von Angiotensin (166). Antonello und Baggio (4) konnten nach intravenöser Gabe des Lysophospholipids eine Blutdrucksenkung erreichen, nicht jedoch mit dem Phospholipid. Da nach Nephrektomie trotz der bekannten erhöhten Ag-Bildung auch eine erhöhte Konzentration des Phospholipids im Plasma gefunden werden konnte (144), scheint Phospholipase A₂ der entscheidende Faktor in diesem System zu sein (207). Eine Verminderung der Phospholipase A₂-Aktivität würde zu einer Abnahme der Lysophospholipidkonzentration und somit zur Abnahme der normalerweise vorhandenen Renininhibierung führen.

b) Protein-Renininhibitor

Leckie und McConell (111) konnten aus der Niere von Kaninchen eine aktive und eine inaktive Form des Renins isolieren. Mittels Chromatographie über DEAE-Zellulose gelang es ihnen, die inaktive Form in ein aktives Renin und einen Proteininhibitor mit einem Molekulargewicht von 13 000 aufzuspalten. Wenn dieser Inhibitor mit Renin inkubiert wurde, konnte in

vivo die pressorische Aktivität des Renins reduziert werden. Eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen inaktivem und aktivem Renin könnte somit auch zu einer Zunahme der effektiven Reninaktivität führen.

2 Reninaktivator

Sambhi und Wiedemann (159) diskutierten auf Grund ihrer Ergebnisse einen Reninaktivator, der aus der stenosierten Niere sezerniert wird. Sie untersuchten bei konstanter Reninkonzentration die initiale Angiotensinbildungsgeschwindigkeit im Nierenvenenblut und fanden diese auf der stenosierten Seite deutlich erhöht. Nach Zugabe von Nierenvenenplasma der kontralateralen Seite zu dem der stenosierten Seite ergab sich keine Änderung der Angiotensinbildungsgeschwindigkeit, Sie postulierten daher, daß aus der ischämischen Niere ein Stoff sezerniert wird, der die Renin-Reninsubstratreaktion aktiviert. Nach Lipidextraktion konnte dieser Effekt nicht verhindert werden. Sie diskutierten daher eine Proteinstruktur dieses Aktivators. Da mit dem angegebenen Extraktionsverfahren jedoch polare saure Lipide möglicherweise nicht miterfaßt wurden, schließen diese Befunde ein polares Lipid als Reninaktivator nicht aus.

3 Renale Prostaglandine

Lee und Hickler (112) konnten 1963 aus dem Nierenmark einen Stoff isolieren, der einen deutlichen blutdrucksenkenden Effekt zeigte. Lee nannte ihn "Medullin" (113). Daniels (41) konnte dieses polare Lipid später als PG A₂ identifizieren. Als Hauptprostaglandine der Niere wurden jedoch PG E₂ und PG F_{2α} gefunden (41, 114). PG A₂ ist möglicherweise ein bei der Extraktion entstehendes Dehydrierungsprodukt von PG E₂ oder wird syste-

misch durch eine Isomerase aus PG E_2 gebildet (41, 114). Das Substrat für die Synthese der PG E_2 und PG $F_{2\alpha}$ -Reihe ist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure, die Arachidonsäure (C 20:4). Aus dieser werden unter Einwirkung eines Multienzymkomplexes, der PG-Synthetase, über die Endoperoxide PG G_2 und PG H_2 die primären Prostaglandine PG E_2 und PG $F_{2\alpha}$ gebildet (210). Während die Synthese vor allem im Nierenmark (jedoch auch in der Nierenrinde) erfolgt, vollzieht sich ihr Abbau durch die PG-Dehydrogenase in erster Linie in der Nierenrinde (108). Ebenso werden die Prostaglandine im systemischen Kreislauf bei der Passage durch die Lunge rasch metabolisiert (59), nur PG A wird in der Lunge nicht abgebaut und hat somit eine längere Halbwertszeit (82, 121) sowie möglicherweise als zirkulierendes Hormon eine systemische Wirkung.

Die physiologische Bedeutung der Prostaglandine beruht u. a. auf ihrer Wirkung an der glatten Muskelzelle. Die Prostaglandine der E-Reihe (als hauptsächlich renales PG) bewirken intrarenal eine Vasodilatation mit Anstieg des renalen Blutflusses sowie eine Natriurese und Diurese auf Grund ihrer ADH antagonistischen Wirkung (120, 210). Im systemischen Kreislauf kommt es ebenso zu einer direkten Vasodilatation (115) und damit zu einer Blutdrucksenkung. Für die pathogenetische Bedeutung der PG bei der Hochdruckgenese scheint außerdem deren inhibitorischer Effekt an den adrenergen Synapsen entscheidend zu sein, durch den es zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität kommt (78, 118).

So betrachtet könnte die pathophysiologische Bedeutung der PG beim renovaskulären Hochdruck darauf beruhen, daß die Niere nicht imstande ist, genügend Prostaglandine zu synthetisieren bzw. zu sezernieren (139, 169, 210). In der Tat konnte beim "two-Goldblatt-Hoch-

druck" eine verminderte PG E-Konzentration in der Niere (139, 169) bzw. im peripheren Blut (211) nachgewiesen werden. Außerdem gelang es anderen Arbeitsgruppen, durch PG E-Infusionen bei dieser Hochdruckform den Blutdruck zu senken (135, 173).

Im Gegensatz dazu konnten Edwards (50) und Herbaczynska (79) bei der NAST eine erhöhte Konzentration von PG E₂-ähnlichen Substanzen im Nierenvenenblut messen. Auch McGiff (123) fand bei Kaninchen mit unilateraler Stenose der Nierenarterie in beiden Nierenvenen eine erhöhte Konzentration PG E₂-ähnlicher Substanzen. Aus neueren Untersuchungen geht nun hervor, daß - zumindest unter bestimmten Bedingungen - die Reninfreisetzung und die PG-Synthese bzw. PG-Freisetzung in enger positiver Korrelation stehen (109, 123, 199).

Die Wirkung der Prostaglandine auf die Reaktivität des Renins, wurde in vitro durch Messung der MMK eines angereicherten Renins in einem standardisierten Renin - Renin-substratansatz untersucht. Kotchen und Miller (99) fanden dabei eine deutliche Hemmung der Renin-Reninsubstratreaktion nach Zugabe von PG A₁ und PG A₂, mit PG E₂ ergab sich jedoch keine Veränderung. Hier wurde jedoch hochangereichertes Renin verwendet, welches gegenüber dem nativen Renin in unphysiologischer Weise verändert ist. Eggena und Mitarbeiter (54) konnten hingegen im Plasma von Hypertonikern durch PG E₂ eine Aktivierung der Renin-Reninsubstratreaktion demonstrieren, nicht aber im Plasma von Normalpersonen (hierbei wurde natives Plasmarenin verwendet).

Während also über die direkte Wirkung von Prostaglandinen auf die Reninreaktivität noch sehr unterschiedliche Befunde existieren, scheint der Einfluß von Ag II auf das PG-System sicher zu sein: es wird dabei eine

Wirkung von Ag II auf die PG-Synthese angenommen. Ag II stimuliert möglicherweise direkt die Phospholipase A₂, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der PG-Synthese (207). McGiff (122) konnte bei Hunden nach intraarterieller Gabe von Ag II den Release von prostaglandinähnlichen Substanzen im Nierenvenenblut nachweisen. Ebenso gelang es, durch Ag II-Antagonisten eine PG-Freisetzung zu verhindern (138). PG E scheint indes seinerseits über einen negativen Feedbackmechanismus die Angiotensinwirkung zu hemmen. So konnten Aiken und Vane (1) nachweisen, daß die pressorische Antwort auf Ag II-Infusionen nach Hemmung der PG-Synthese durch Indomethazin erhöht ist.

IV Andere Substanzen

1 Nephrotensin

Ob außer dem RAS noch andere Substanzen an der hypertensiven Funktion der Niere beteiligt sind, ist nicht gesichert. Grollmann und Krishnamarty (69) konnten bei Tieren und Menschen mit renalem Hochdruck aus dem Plasma eine pressorisch wirkende Substanz isolieren, die sich in biochemischen und physiologischen Eigenschaften vom Renin bzw. Angiotensin unterscheidet. Von anderen Forschern konnte dieses "Nephrotensin", wie Grollmann diese Substanz bezeichnete, noch nicht nachgewiesen werden.

2 Antihypertensives Neutrales Renomedulläres Lipid (ANRL)

Muirhead et al (134, 136) konnten mittels Chromatography aus dem Nierenmark eine Substanz isolieren, mit der sie bei Hunden, Kaninchen und Ratten mit

"Renoprival Hypertension" und akutem und chronischem renovaskulärem Hochdruck eine langsam einsetzende, aber relativ lang anhaltende blutdrucksenkende Wirkung erzielen konnten. Biochemische Charakteristika und die langsam einsetzende und langanhaltende Wirkung auf den Blutdruck unterscheiden diese Substanz von den Prostaglandinen. Das "antihypertensive neutrale renomedulläre Lipid" (ANRL) wirkt wahrscheinlich nicht über eine Beeinflussung des RAS, sondern durch direkte Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes (136).

D Ziel der Arbeit

Die Bedeutung des RAS für die Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks scheint also vor allem durch zwei Parameter bestimmt zu werden: zum einen durch die Reninkonzentration und zum anderen durch Substanzen, welche die Reninreaktivität im Sinne einer fehlenden Inhibierung oder einer Aktivierung beeinflussen können. Auf Grund methodischer Schwierigkeiten konnten jedoch diese beiden Komponenten bis jetzt noch nicht gemeinsam erfaßt werden. So war es bislang nicht möglich, beim Menschen intravital die intrarenale Reninkonzentration zu bestimmen. Doch auch die Reninreaktivität wurde bislang nur in einem Kompartiment erfaßt (in der Nierenvene). Vergleichende Untersuchungen des Renins in verschiedenen Kompartimenten gibt es noch nicht.

Das Ziel der folgenden Arbeit war es daher, diese beiden Komponenten genauer zu analysieren, um dadurch über die pathogenetische Bedeutung des RAS beim renovaskulären Hochdruck des Menschen Aufschluß zu erhalten. Zur Beurteilung der Bedeutung der RC wurde das Renin im peripheren Venenblut, im Nierenven-Blut, in der vena cava inferior und zum ersten Mal auch intrarenal gemessen. Für die intrarenale Reninbestimmung mußten zunächst die optimalen Reaktionsbedingungen für dieses System untersucht werden. Die absolute Höhe der Reninkonzentration in den verschiedenen Kompartimenten und die Korrelation dieser Größen untereinander sollte die Bedeutung der Reninkonzentration beim renovaskulären Hochdruck des Menschen klären. Außerdem sollte die Abhängigkeit funktioneller Parameter, wie Blutdruck, Alter, Drucksprung über der Stenose u. a. von diesen Meßgrößen untersucht werden.

Neben Renin wurden weitere Komponenten des RAS erfaßt,

so die Reninsubstratkonzentration und die Angiotensinaseaktivität, da auch sie - unabhängig vom Renin - an der Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks beteiligt sein könnten.

Um Faktoren zu untersuchen, die die Reninreaktivität beeinflussen können, sollte zunächst der Einfluß von Plasma auf einen standardisierten Renin-Reninsubstratansatz getestet werden. Durch Messung der Reaktionskonstanten von Renin in JGA's, im Nierenvenen-Plasma und in peripherem Plasma sollte schließlich eine Aussage darüber erzielt werden, wo und in welcher Weise die Reaktivität des Renins bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie beeinflußt wird.

E Material und Methoden

I Patientengut

Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden 55 Patienten im Alter von 1 - 60 Jahren zur Abklärung eines Hypertonus untersucht. Neben dem klinischen Routineprogramm wurde dabei bei allen Patienten eine Renovasographie und die in Tab. 1 gezeigten Reninanalysen durchgeführt.

Dabei hatten

- 32 Patienten eine angiographisch gesicherte einseitige NAST
- 3 Patienten eine beidseitige NAST
- 2 Patienten eine Schrumpfniere
- 5 Patienten andere Erkrankungen (Tumor, Doppelniere, Beckeniere, Cystenniere)
- 4 Patienten keinen pathologischen Befund.

Bei 19 Patienten mit angiographisch nachgewiesener, einseitiger NAST wurde eine funktionell wirksame NAST festgestellt. Eine Stenose der Nierenarterie wurde in Übereinstimmung mit Literaturangaben (126, 154, 174, 193) dann als funktionell wirksam betrachtet, wenn der Quotient der RA beider Nierenvenen ≥ 1.4 war oder die von Vaughan und Mitarbeiter angegebenen Kriterien nachweisbar waren (siehe Seite 83) (194).

II Vorbereitung der Patienten zur Reninbestimmung

1 zur peripheren Plasmareninbestimmung

Mindestens 10 Tage vor der Bestimmung der basalen PRA-Werte wurden alle Diuretika und Antihypertensiva abgesetzt. Frauen sollten 3 Monate vor der

Tab. 1

Übersicht über die untersuchten Parameter

AUSWAHL DER PATIENTEN	BESTIMMUNGEN	
a Blutdruck b Nierenfunktionstests c Intravenöses Pyelogramm d Nierenarteriogramm e Periphere Reninbestimmung f Selektive Reninbestimmung in beiden Nierenvenen Quotient $\geq 1,4$ n = 32 Alter: 30 - 56 Jahre	Nieren=arterie	Druckgradient
	Intra=renal	Reninkonzentration K_M
	Nieren=venen=plasma	Reninaktivität K_M Reninsubstratkonzentration Angiotensinaseaktivität
	Peripheres Plasma	Reninaktivität Reninsubstratkonzentration K_M

Analyse keine Ovulationshemmer eingenommen haben. Die Blutentnahmen erfolgten zu zwei Zeitpunkten, zwischen 8.00 und 9.00 Uhr unter Grundumsatzbedingungen, d. h. am nüchternen, liegenden Patienten, und um 12.00 Uhr mittags nach 3-stündiger aktiver Orthostase. Bei ambulanten Patienten entfiel der Grundumsatzwert. Das Blut wurde in EDTA-beschichtete, eisgekühlte Plastikröhrchen abgenommen (EDTA ist ein Ca^{++} -Komplexbildner und hemmt das Converting Enzym sowie die Plasmaangiotensinasen). Nach Zentrifugation bei + 4 Grad Celsius wurden die Plasmen in 1 ml Portionen bei - 20 Grad Celsius tiefgefroren.

2 Zur Nierenvenenreninbestimmung

Bei dieser Bestimmung mußten ebenso alle Renin-supprimierenden Antihypertensiva abgesetzt werden. Die Reninsekretion wurde 3 Tage lang durch salzarme Kost und täglich 3 - 4x 2 Tabl. Esidrix stimuliert. Ca. 10 Min. vor Einführen des Nierenvenen-Katheters wurden 0,5 mg Atropin i. v. injiziert. Die Nierenvenenreninabnahme selbst erfolgte mit Hilfe der Seldingertechnik (164). Die Lage der Katheterspitze wurde durch Injektion von Kontrastmittel kontrolliert. Zur Reninbestimmung wurde Blut aus beiden Nierenvenen, sowie aus der vena cava inferior oberhalb und unterhalb der Einmündung der Nierenvenen entnommen (Zwerchfellhöhe, bzw. Bifurkation).

III Analysen des RAS

1 Reninsubstratanreicherung

Die Anreicherung des Reninsubstrates erfolgte aus dem Plasma von Schafen, die 24 Stunden zuvor nephrektomiert worden waren. Nach beidseitiger Nephrektomie kommt es innerhalb von 8 Stunden zu einem 4 - 5-fachen Anstieg der Angiotensinogenkonzentration. Die Reninkonzentration fällt hingegen in diesem Zeitraum nahezu auf 0 ab (34).

Die präparative Anreicherung des Reninsubstrates verläuft in zwei Schritten (40, 197):

- a) fraktionierte $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung bei
pH = 7.5
- b) Sephadex-Gelfiltration über G-75 bei
pH = 6.5

Der Erfolg der Anreicherung, nämlich die Abtrennung der inerten Proteinfraktionen vom Angiotensinogen, läßt sich an dem im Laufe der Anreicherung ansteigenden spezifischen Reninsubstratgehalt erkennen. Der spezifische Reninsubstratgehalt wird dadurch bestimmt, daß eine Proteinprobe mit einem Überschuß an Renin inkubiert und das dabei pro mg Protein gebildete Angiotensin gemessen wird.

a) fraktionierte $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung

Die fraktionierte Salzfällung wird bei 4 Grad Celsius mit 100 gr $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ pro Liter Plasma begonnen, danach folgen 6 weitere Fällungen nach Zugabe von jeweils 40 gr $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Nach 15 - 20-minütiger Zentrifugation bei ca. 25 000 g wird der Niederschlag jeweils mit aqua destillata ausgewaschen und in Dialysierbeutel gespült. Die Dialyse erfolgt unter ständigem Rühren gegen destil-

liertes Wasser (ca. 72 Stunden bei 4 Grad Celsius), wobei das Dialysierwasser zweimal täglich gewechselt wird. Die während der Dialyse ausfallenden Proteine werden verworfen, da sie kein Angiotensinogen enthalten, der Rest wird gefriergetrocknet. Abb. 4 zeigt das Ergebnis einer $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung. Die Rechteckflächen repräsentieren dabei die jeweils ausgefällten Proteinmengen. Die durchgezogene Kurve zeigt die ermittelte Angiotensinogenverteilung. Die größte spezifische Aktivität fand sich in dem Fällungsbereich zwischen 180 - 300 gr/l, also in den Fraktionen V und VI. Der mittlere Anreicherungsfaktor betrug bei diesem Schritt 6.4 ± 1.1 .

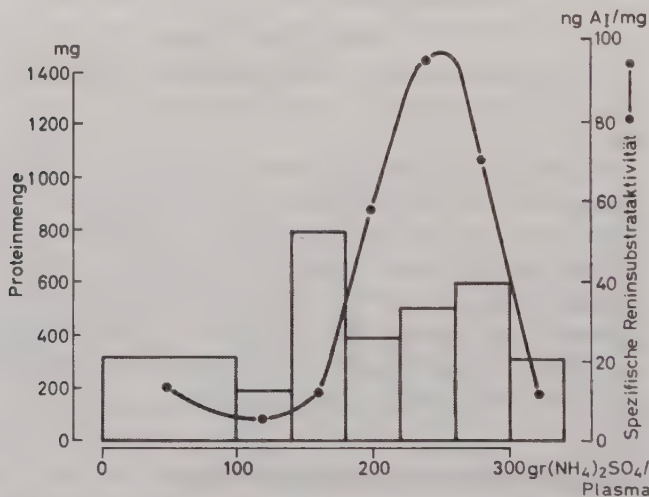


Abb. 4

Fraktionierte $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung bei pH = 7,5 zur Gewinnung von Angiotensinogen aus Hammelplasma.

Abszisse: Zugegebene $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Menge pro 1 Ausgangs-plasma in gr

linke Ordinate: ausgefällte Proteinmenge in mg

rechte Ordinate: Reninsubstrataktivität in ng Ag I/mg Protein

Rechteckflächen: ausgefällte Proteinmenge

durchgezogene Linie: Reninsubstrataktivität

b) Sephadex-Gelfiltration über G-75

Wir verwendeten hierzu auf + 4 Grad Celsius gekühlte Chromatographiesäulen der Firma Pharmacia von 1 m Länge und 5 cm Durchmesser. Als stationäre Phase diente Sephadex-Gel 75. Es wurden die Fraktionen der Salzfällung mit der größten spezifischen Aktivität aufgetragen, also die Fraktionen V und VI, gelöst in 0.15 M NaCl. Das Auftragsvolumen betrug 6 - 8 ml bei einer Proteinkonzentration von 100 mg/ml. Die Einzelfraktionen (4 ml) wurden bei + 4 Grad Celsius aufgefangen, wobei die Proteinkonzentration in einer Durchflußküvette kontinuierlich bei 280 nm gemessen und über einen Schreiber automatisch registriert wurde.

Abb. 5 zeigt ein Elutionsdiagramm. Die Proteinverteilung zeigt eine deutliche Zweigipfeligkeit. Die größte spezifische Aktivität liegt im abfallenden Schenkel des zweiten Proteinpeaks. Die durch die Gelfiltration angereicherten Fraktionen mit der größten Aktivität (etwa ab 250 ng/mg) werden wiederum gegen aqua destillata bei + 4 Grad Celsius dialysiert und dann gefriergetrocknet.

Beim Hammel gewannen wir aus 1 Liter Plasma Angiotensinogen mit einer Gesamtaktivität von ca. 600 000 ng, ausgedrückt als maximal freisetzbares Angiotensin, und der spezifischen Aktivität von ungefähr 350 ng/mg.

2 Reninbestimmung

a) Bioassay

Das Prinzip dieses Assays beruht darauf, daß das während einer definierten Inkubationszeit in vitro gebildete Angiotensin I nach i. v. Injektion in eine Ratte durch C. E. sehr rasch in Angiotensin II umgewandelt wird und einen kurzzeitigen Blutdruckanstieg bewirkt.

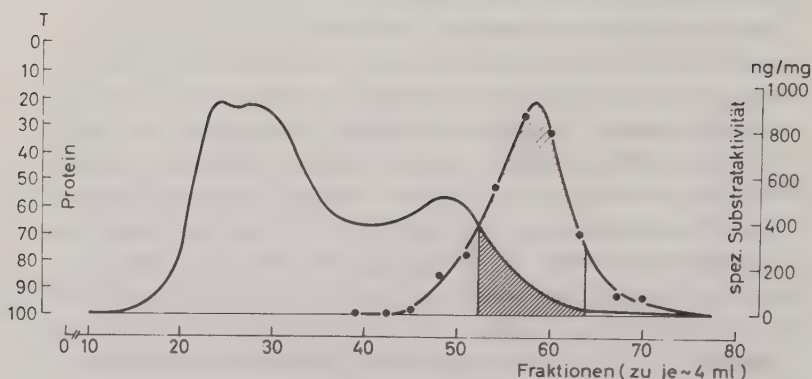


Abb. 5

Elutionsdiagramm des nach $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Fällung erhaltenen Reninsubstrates an Sephadex Gel 75.

Abzisse: Fraktionsfolge der eluierten Proben
 linke Ordinate: Transmission als Maß für die Proteinkonzentration
 (—)
 rechte Ordinate: Reninsubstrataktivität in ng Ag I/mg Protein
 (●—●)

Mit Hilfe einer Eichkurve kann eine unbekannte Angiotensinmenge gegen Angiotensin II (Hypertensin Ciba) gemessen bzw. nach Umrechnung die Reninaktivität bestimmt werden. Voraussetzung für die Bestimmung der Reninaktivität mittels dieses Ansatzes ist, daß bei den gewählten Inkubationsbedingungen die Angiotensinbildungsgeschwindigkeit in direkter linearer Korrelation zu der Enzymkonzentration steht, um sie als Maß für die Reninkonzentration benutzen zu können.

Für den Bioassay wurden Wistarratten (150 - 200 gr) verwendet, die mit Inaktin (100 mg/kg KG intraperi-

toneal) narkotisiert wurden (197, 198). Zur Ausschaltung von Kreislaufreflexen wurde der Ganglienblocker Pentoliniumtartrat verwendet (Ansolysen, 7 mg/kg KG, subkutan).

Abb. 6 zeigt die Versuchsanordnung. Über einen Katheter in der A. carotis wird mit Hilfe eines Transducers (Statham, PO 23) über einen Druckverstärker mit angeschlossenem Direktschreiber (Fa. Schwarzer) der mittlere arterielle Blutdruck registriert. Der Katheter in der V. jugularis dient zur Injektion der Test- und Eichlösungen (10 - 100 μ l). Als Eichlösung wurde Ag II (Val^5 -Hypertensin II-Asp- amid, Ciba), das in 0.9 % NaCl gelöst war, in Dosen von 0.25 ng - 4 ng verwendet.

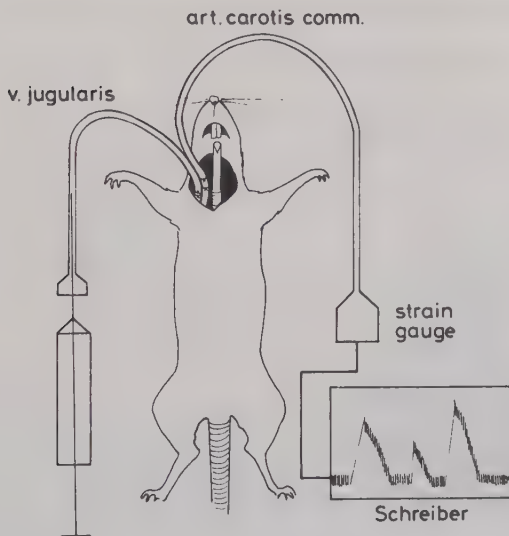


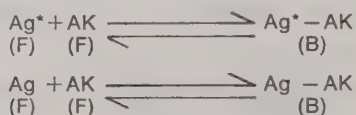
Abb. 6

Anordnung des Bioassays der Ratte

b) Radioimmunoassay

Die radioimmunologische Bestimmung der RA erfolgt zunächst nach demselben Prinzip wie im Bioassay, d. h. unter definierten Inkubationsbedingungen wird in Abhängigkeit von der RA in der zu untersuchenden Probe aus dem Reninsubstrat Angiotensin I freigesetzt. Während jedoch im Bioassay das Angiotensin I über eine Umwandlung zu Ag II und dessen Blutdruckwirkung im Versuchstier gemessen wird, erfolgt bei der RIA-Methode die Bestimmung der Angiotensinmenge mittels eines Ag I spezifischen Antikörpers. Das hat den Vorteil, auch minimale Mengen von Ag I erfassen zu können (untere Nachweisgrenze 10 pg; beim Bioassay 300 pg).

Grundsätzliches Schema des RIA (nach Berson und Yalow)



-
- AK = Antikörper
Ag = nicht markiertes Antigen
Ag* = radioaktiv markiertes Antigen
B = gebundener Anteil (Ag-AK-Komplex)
F = freier Anteil der Reaktionskomponenten (nicht gebund. Ag, AK und Ag*)

Abb. 7

Prinzip des Radioimmunoassays
(nach Berson und Yalow 10)

Das Prinzip des RIA beruht auf der Konkurrenzreaktion zweier Antigene um einen Ag I-spezifischen Antikörper (Abb. 7). Als Antigene dienen das endogen ge-

bildete Angiotensin I und ein radioaktiv markiertes ^{125}J -Angiotensin I. Die Reaktion des Antigens mit dem Antikörper erfolgt nach dem Massenwirkungsgesetz, d.h. je mehr freies Ag I vorhanden ist, umso mehr wird an den Antikörper gebunden. Da die Menge des radioaktiv markierten Ag I immer konstant ist, richtet sich die Bindung des endogen gebildeten Angiotensin nur nach dessen Konzentration. Nachdem die Antigen-Antikörper-Reaktion ein Gleichgewicht erreicht hat, wird das nicht-Antikörpergebundene Ag I an Aktivkohle adsorbiert und durch Zentrifugation von dem im Überstand befindlichen Antikörper-gebundenen Ag I abgetrennt. Mit Hilfe einer Ag I-Eichkurve kann die Menge des endogen gebildeten Angiotensin I bestimmt werden (Abb. 9, 10).

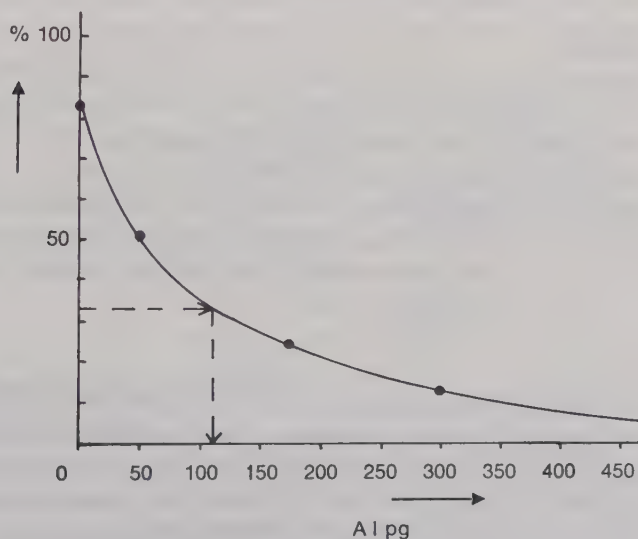


Abb. 8

Eichkurve des Radioimmunoassays

Abszisse: Standardangiotensin I in pg

Ordinate: Prozentuale Bindung des radioaktiv markierten Angiotensin I an den Antikörper

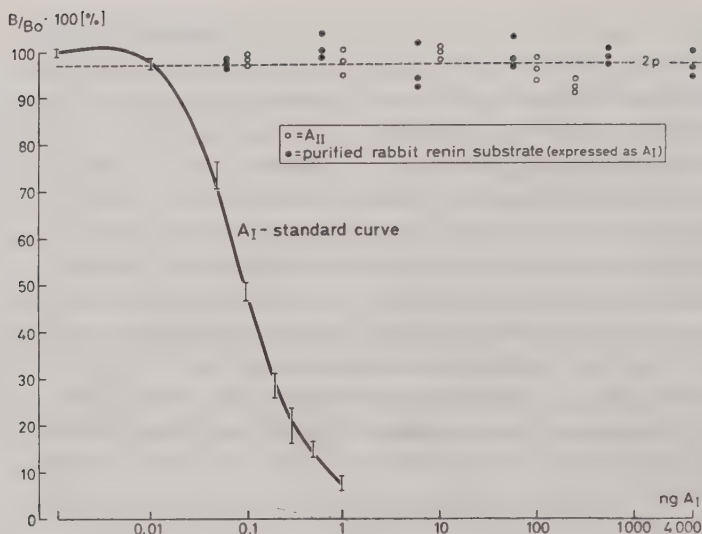


Abb. 9

Eichkurve von Standardangiotensin I und Kreuzreaktion zwischen Angiotensin II bzw. gereinigtem Kaninchensubstrat und Antikörper, berechnet mittels Spline Funktionen (Marschner und Mitarbeiter 119)

Abszisse: Standardangiotensin I in ng (logarithmisch)

Ordinate: Prozentuale Bindung des radioaktiv markierten Angiotensin I an den Antikörper, bezogen auf $B/B_0 = 100\%$.

Für die Analysen wurde ein Ag I spezifischer Antikörper der Fa. Squibb verwendet. 500 µl Proben von K-EDTA-Plasma ($2,5 \times 10^{-3}$ M) werden nach Zugabe von 5 µl 8-Hydroxychinolin ($3,5 \times 10^{-3}$ M) und 5 µl Dimercaprol (8×10^{-3} M) eine Stunde bei 37 Grad Celsius inkubiert. Diese beiden Substanzen verhindern durch Hemmung des C. E. und der Angiotensinasen den Abbau des Ag I (76). Derselbe Ansatz wurde auch bei 4 Grad Celsius inkubiert. Dadurch konnte jede Probe durch eine nicht inkubierte

Kontrolle korrigiert, d. h. unspezifische Effekte des Plasmas auf den RIA oder unspezifische AK-Bindungseffekte ausgeschlossen werden.

Von jeder Probe wurden 5 - 50 μ l in den RIA eingeführt. Der RIA-Ansatz (500 μ l J^{125} -Ag I-Lösung: 5800 - 6200 cpm, 50 μ l Ag I-AK, 5 - 50 μ l Plasmaprobe bzw. Standard-Ag I, pH = 9.0) wurde 20 - 24 Stunden bei + 4 Grad Celsius inkubiert, um ein Gleichgewicht der Ag I-AK-Reaktion zu erreichen (76). Die Bestimmungen wurden 4 - 6-fach ausgeführt. Die Standardkurven erlaubten eine quantitative Bestimmung von Ag I zwischen 10 und 500 pg. Der Interassayvariationskoeffizient lag bei 14.2 % $\pm$ 5.6 .

Der AK zeigte keine Kreuzreaktion gegen Ag II (Hypertensin) in Konzentrationen bis zu 100 ng/ml oder gegen gereinigtes Reninsubstrat in Konzentrationen bis zu 4000 ng/ml (198). (Abb. 10)

Die Recovery für exogenes Ag I lag während einer Inkubationszeit von 2 Stunden bei 37 Grad Celsius zwischen 92 und 102 % (Mittel 96 $\pm$ 4 %; n = 15) (198). Dies zeigt, daß das während der Analyse gebildete Ag I nicht durch C. E. zu Ag II umgewandelt oder durch Angiotensinasen abgebaut wurde.

3 Bestimmung der RC in den JGA's

a) Mikrodisektion

Mikrodisektionsversuche bei Ratten haben gezeigt, daß nahezu die gesamte RA auf den JGA bzw. auf den vaskulären Pol des Glomerulums konzentriert ist (40). Durch intraarterielle Injektion von Plastikmaterial konnte dieser Bereich für die Dissektion in vitro gut sichtbar gemacht werden (40). Da die Reninbestimmungen in einzelnen JGA's bei den vorliegenden Untersuchungen jedoch aus vitalem Gewebe durchgeführt wurden,

war die vorherige Markierung des Gefäßpols nicht möglich. Als Marker für die Dissektion dienten die Glomerula, die bei Verwendung eines Stereomikroskopes (Vergrößerung 80 - 160-fach) gut sichtbar sind. Das Gewebe für die Untersuchungen wurde intraoperativ an der freigelegten Niere mit Hilfe einer Biopsienadel gewonnen (Meninghini-Technik). Die Glomerula wurden in einer konstant auf 2 - 4 Grad Celsius gekühlten physiologischen Kochsalzlösung mit Hilfe eines Stereomikroskopes (Fa. Leitz, Vergrößerung 80 - 160-fach) disseziert. Die Beleuchtung erfolgte über eine Glasfieberoptik. Sofort nach der Dissektion wurden die einzelnen Glomerula in Glaskapillaren aspiriert und in vorgekühlte, mit 100 μ l 200 m M Na-PO₄-Puffer beschickte Eppendorfgläser pipettiert. Um das Renin aus den juxtaglomerulären Strukturen in Lösung zu bringen, wurden die Proben - gemäß der Methode von Brown (23) - bei - 25 Grad C tiefgefroren und wieder aufgetaut.

Außerdem wurden kleine Gewebeproben untersucht, die 5 - 15 Glomerula enthielten, um die Fehlerbreite bei der Dissektion einzelner JGA's zu bestimmen.

b) Inkubationsansatz

Alle Proben wurden in einem 200 m M Na-PO₄-Puffer inkubiert, da bei dieser Ionenkonzentration die Angiotensin-Bildungsgeschwindigkeit maximal und konstant ist (157, 197). Das Inkubationsmedium (95 μ l) setzte sich wie folgt zusammen:

30 μ l JGA-Reninlösung (in 200 m M Na-PO₄-Puffer;
pH = 8,2)

50 μ l Na-PO₄-Puffer (darin enthalten 100 ng Hammel-
substrat; entgültige Konzentration also 1000 ng/ml)

10 μ l EDTA (entgültige Konzentration $3,5 \times 10^{-3}$ M)
5 μ l DFP (entgültige Konzentration $1,3 \times 10^{-3}$ M)

Nach Schütteln, Zentrifugieren und zweistündiger Inkubation bei 37 Grad wurden diese Proben 10 Minuten gekocht, um die Reaktion zu stoppen, und dann nach erneuter Zentrifugation im Bioassay gemessen. Die Reninkonzentration wurde über die pro Zeiteinheit gebildete Angiotensinmenge ermittelt und nach Multiplikation der gemessenen Werte mit dem Verdünnungsfaktor als ng Ag II pro ml Inkubationsmedium • Std. • 1 JGA angegeben.

4 Bestimmung der Reninsubstratkonzentration im Plasma

Bei der Bestimmung der Reninsubstratkonzentration soll die Angiotensinbildungsgeschwindigkeit eine Funktion der Substratkonzentration sein, d. h. sie muß unabhängig vom Reningehalt sein. Um dies zu gewährleisten, muß angereichertes menschliches Renin im Überschuß angeboten werden, um das RS vollständig in Ag I umzusetzen (57). Es wurde daher folgender Reaktionsansatz verwendet:

25 μ l Plasma (K-EDTA-Konzentration $3,5 \times 10^{-3}$ M)
5 μ l Dimercaprol (8 $\times 10^{-3}$ M)
5 μ l 8-Hydroxychinolin ($3,5 \times 10^{-3}$ M)
100 μ l Menschliches Standardrenin (MRC London, in Na-PO₄-Puffer gelöst; entgültige Konzentration: 0.074 GU/ml)

Nach Inkubation dieses Reaktionsgemisches für 2 Stunden bei 37 Grad C und Zentrifugation wurden davon $3 \times 10 \mu$ l bzw. $3 \times 20 \mu$ l in a.d. 1 : 20 verdünnt in den RIA eingeführt. Die Berechnung der Substratkonzentration erfolgte durch Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor.

5 Bestimmung der Angiotensinaseaktivität im Plasma

Die Angiotensinaseaktivität ist unter definierten Inkubationsbedingungen der Halbwertszeit $t_{1/2}$ des Angiotensinasesubstrates, dem Ag II, umgekehrt proportional (39). Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ von Hypertensin wurde nach Auftragung der Meßpunkte auf halblogarithmischen Maßstab berechnet, sie wurde in min. angegeben. Folgender Reaktionsansatz wurde gewählt:

- 150 μ l Na-PO₄-Puffer, pH = 8.2 (darin enthalten 30 ng Hypertensin Ciba)
- 30 μ l Plasma

Dieses Gemisch wurde 30' bei 37 Grad Celsius inkubiert, 10' gekocht und die Hypertensinkonzentration im Bioassay gemessen.

6 Wirkung von Plasma auf die Renin-Reninsubstratreaktion

Um den Einfluß von Plasma auf die Angiotensinbildungsgeschwindigkeit in vitro zu testen, wurden 20 μ l peripheres bzw. Nierenvenenplasma zu einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz pipettiert. Der Inkubationsansatz setzte sich folgendermaßen zusammen:

- 10 μ l Na-PO₄-Puffer (darin enthalten 20 ng Substrat, entgültige Konzentration 200 ng/ml)
- 50 μ l menschliches Renin (0.0005 GU/100 μ l; entgültige Konzentration 0.0025 GU/ml)
- 20 μ l Na-PO₄-Puffer pH = 8.2
- 20 μ l des zu untersuchenden Plasmas

Dieses Reaktionsgemisch wurde 30 min. bei 37 Grad Celsius inkubiert, 10 min. gekocht und dann im Bioassay gemessen. Um eine Bezugsgröße zu haben, wurden 20 μ l peripheres Normalplasma zu diesem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz gegeben. Auf den dabei erhaltenen Wert (6.8 ng/100 μ l . 30' $\pm$ 0.6 bei n = 4; ohne

Zugabe von Plasma $9.4 \text{ ng}/100 \mu\text{l} \pm 1.2$) wurden alle anderen Messungen bezogen und ihre prozentuale Abweichung von dieser Ausgangsgröße berechnet.

7 Bestimmung der Michaelis-Menten-Konstante (MMK K_M)

a) angereichertes, teilweise gereinigtes menschliches Standardrenin

Für die Analysen von intrarenalem Renin war ein Substrat von hoher Affinität zu menschlichem Renin notwendig. Im folgenden Ansatz wurde daher die MMK von angereichertem menschlichem Renin (MRC London) zu Hammelsubstrat bestimmt.

100 μl Na-PO_4 -Puffer (darin enthalten 10 - 400 ng Substrat, entgültige Konzentrationen in ng/ml : 50-100-200-300-400-640-1000-1500-2000)

100 μl menschliches Standardrenin (gelöst in Na-PO_4 -Puffer $\text{pH} = 8.2$, entgültige Konzentration: 0.002 GU/ml)

10 μl EDTA ($1.7 \times 10^{-3} \text{ M}$)

Nach einer Inkubationszeit von 30 min. und 10-minütigem Kochen wurden diese Proben ebenfalls im Bioassay gemessen. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde wiederum durch Multiplikation der gemessenen Werte mit dem Verdünnungsfaktor berechnet.

b) JGA-Renin

Zur Bestimmung der MMK von JGA-Renin, die ebenfalls mit dem Bioassay gemessen wurde, diente folgender Reaktionsansatz (Inkubationszeit 60 min.):

10 μl JGA-Reninlösung (in 200 mM Na-PO_4 -Puffer $\text{pH} = 8.2$)

50 μl Na-PO_4 -Puffer (darin enthalten 5 - 280 Hammelsubstrat, entgültige Konzentrationen in ng/ml :

50-100-200-300-400-700-1000-1500-2800)
10 μl EDTA (entgültige Konzentration 3.5×10^{-3} M)
5 μl DEP (entgültige Konzentration 1.3×10^{-3} M)
25 μl Na-PO_4 -Puffer (pH = 8.2)

Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde durch Multiplikation der gemessenen Werte mit dem Verdünnungsfaktor berechnet.

c) Plasma-Renin

Die MMK des Plasmaparenins wurde mit dem RIA bestimmt. Der Inkubationsansatz setzte sich wie folgt zusammen:

40 μl Na-PO_4 -Puffer (enthalten 0 - 224 ng Hammel-substrat: 0-8-16-24-32-80-224 ng)
100 μl Na-PO_4 -Puffer pH = 8.2
5 μl 8-Hydroxychinolin (3.5×10^{-3} M)
5 μl Dimercaprol (8×10^{-3} M)
15 μl Plasma (K-EDTA-Konzentration: 3.5×10^{-3} M)

Das entgültige Reaktionsvolumen war also 165 μl , die Substratkonzentration war x bis x + 1358 ng/ml (x = endogenes Reninsubstrat, 1 : 11 verdünnt). Nach einer Inkubationszeit von 120 min. bei 37 Grad Celsius wurden Aliquots in den oben beschriebenen RIA überführt.

8 Die Berechnung der MMK

Die Bestimmung derjenigen Substratkonzentration, bei der die maximale Reaktionsgeschwindigkeit eines Enzyms erreicht wird, d. h. die Bestimmung des Substratsättigungsbereiches, wird durch den asymptotischen Verlauf des Graphen (Abb. 12) erschwert. Michaelis und Menten (46) haben daher vorgeschlagen, diejenige Substratkonzentration, bei der die halbmaximale Geschwindigkeit erreicht wird, als Maß für die Affinität eines Enzyms

zum Substrat anzugeben. Sie haben dabei folgende Beziehung aufgestellt (93):

$$V = \frac{V_s}{K_M + S} \quad \text{wobei } V_s \text{ die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Substratkonzentration } S \text{ ist. } K_M \text{ oder die MMK ist diejenige Substratkonzentration, bei der die halbmaximale Geschwindigkeit erreicht wird.}$$

Zur Bestimmung dieser MMK wurden folgende Methoden angewandt:

a) Nach Lineweaver-Burk (46, 93) Abb. 10

Hier sind die reziproken Werte der Substratkonzentration und der Angiotensinbildungsgeschwindigkeit gegeneinander aufgetragen. Der Graph schneidet die Abszisse in einem Punkt, der den negativen Wert für $-\frac{1}{K_M}$ ergibt. Der Ordinatenabschnitt ergibt $\frac{1}{V_{max}}$.

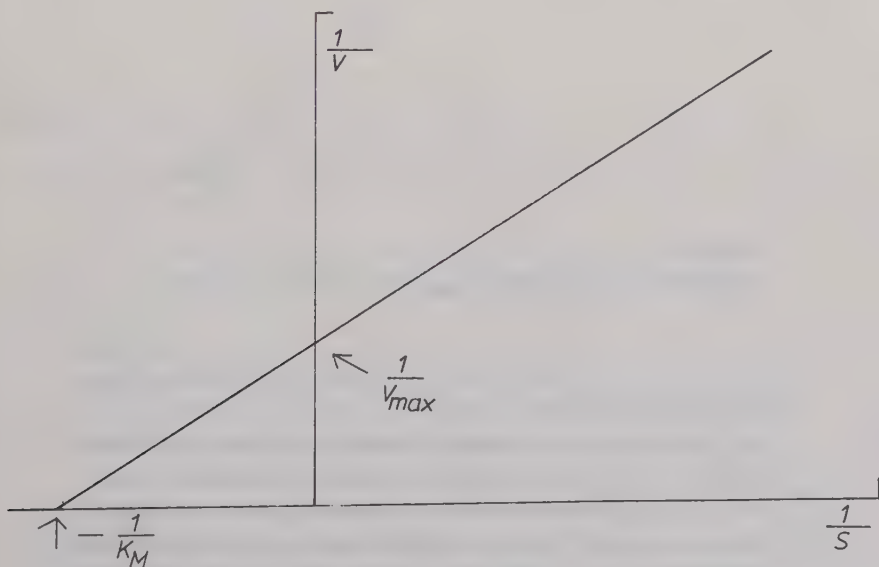


Abb. 10

Berechnung von K_M und V_{max} nach Lineweaver-Burk

b) nach Woolf und Hofstee (46) Abb. 11

Auf der Abszisse ist $\frac{V}{S}$ aufgetragen, auf der Ordinate V .

Der Quotient $\frac{\text{Ordinatenabschnitt}}{\text{Abszissenabschnitt}}$ ergibt den Wert für K_M .

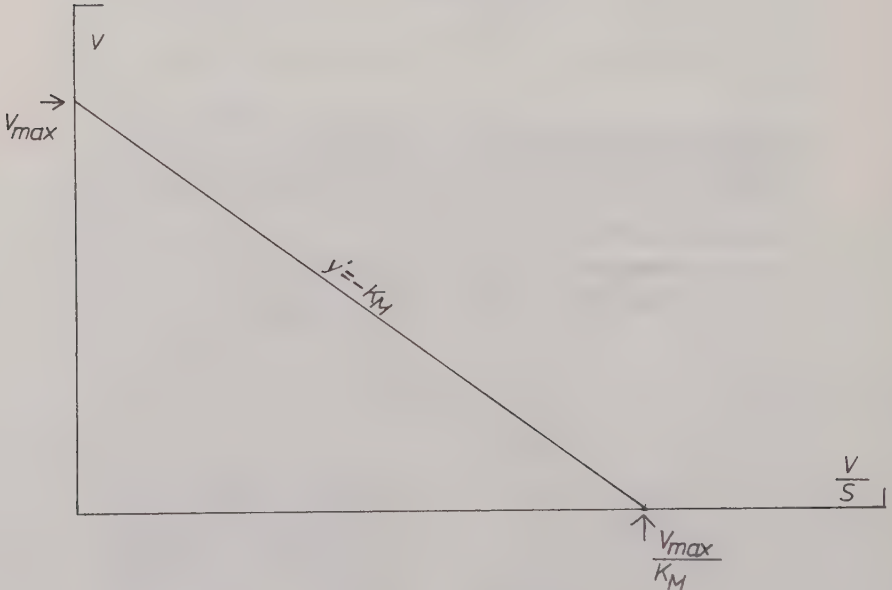


Abb. 11

Berechnung von K_M und V_{max} nach Woolf-Hofstee

c) nach F. M. Merino (124)

Abb. 12 zeigt die bekannte hyperbole Form der Abhängigkeit der Angiotensinbildungsgeschwindigkeit von der Substratkonzentration. Es werden zwei beliebige Punkte auf dem Graphen gewählt und auf die Koordinatenachsen projiziert. Die Verbindung dieser Fußpunkte an den Koordinatenachsen ergibt den Schnittpunkt der

Asymptoten. Wenn dieser senkrecht auf die x -Achse projiziert wird, erhält man einen Punkt, der den negativen Wert von K_M angibt.

Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit mittlerer Standardabweichung SD ($\pm$ SD) angegeben. Die Berechnungen erfolgten nach dem Student-t-test.

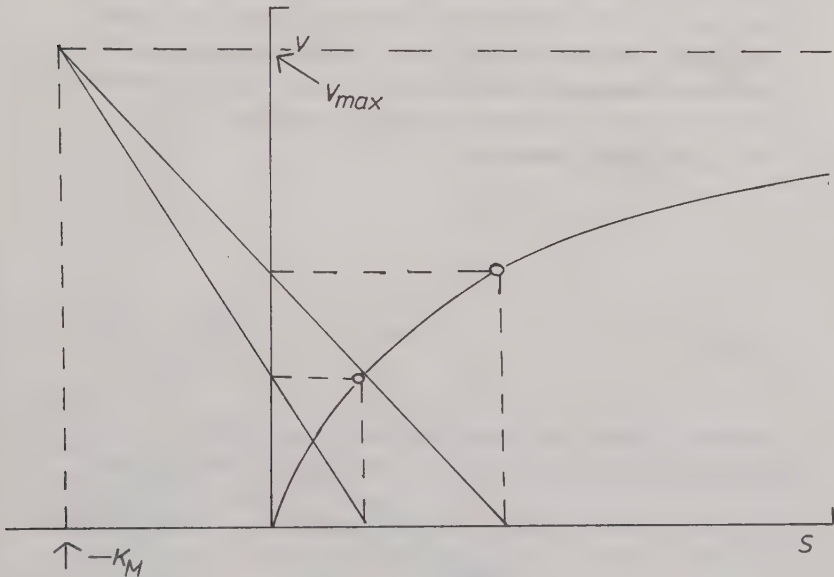


Abb. 12

Berechnung von K_M und V_{max} nach Merino

F Ergebnisse

I Bestimmung der MMK von menschlichem Standardrenin und Hammelssubstrat

Abb. 13 zeigt die MMK dieses Systems bei zwei verschiedenen pH-Werten, aufgetragen als Lineweaver-Burk Plot. Beim pH-Optimum der Enzymreaktion von 8.2 lag die MMK bei 75 ± 15 ng/ml; entsprechend einer verminderten Enzymaktivität bei pH-Verschiebung in den neutralen Bereich fand sich bei pH = 7.4 eine höhere MMK. Bei drei Bestimmungen wurde dabei ein K_M von 145 ± 22 ng/ml gemessen.

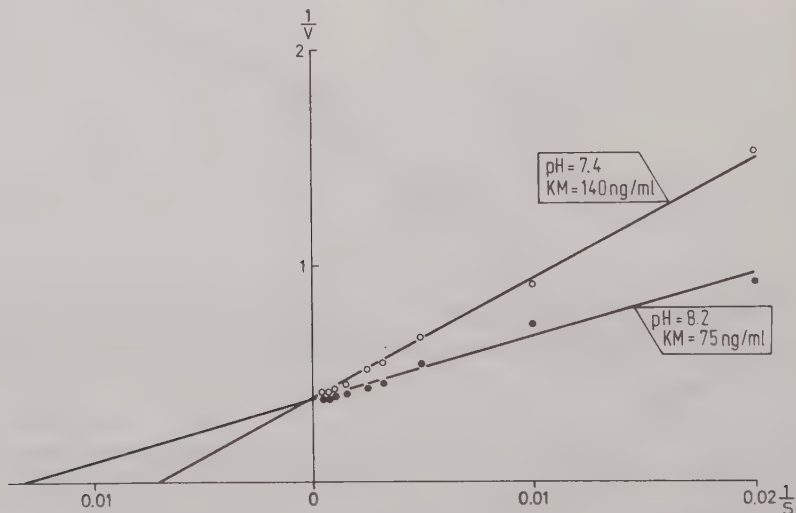


Abb. 13

Lineweaver-Burk Plot von menschlichem Standardrenin und Hammelssubstrat bei pH-Optimum (8.2) und bei physiologischem pH (7.4)

Der Zusatz 20 μ l menschlichen Nierenvenenplasmas zu diesem Standard-Renin-Reninsubstratansatz führte zu einer deutlichen kompetitiven Hemmung der enzymati-

schen Wirkung des Renins. Wie aus Abb. 14 zu ersehen ist, stieg dabei die MMK bei pH = 8.2 von 75 ng/ml auf 160 ng/ml.

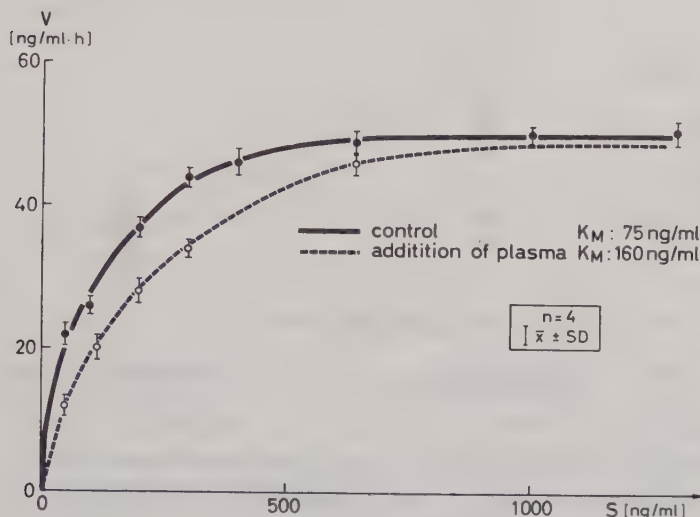


Abb. 14

K_M von menschlichem Standardrenin und Hammelsubstrat vor und nach Zusatz von Nierenvenenplasma (bei pH=8.2)

II Bestimmung der Reninkonzentration bzw. der Reninaktivität in den verschiedenen Kompartimenten

1 Intrarenale Reninkonzentration

Bei 9 Patienten wurde die Reninkonzentration in einzelnen JGA's bestimmt. Pro Niere wurden dabei im Durchschnitt jeweils 10 - 20 Glomerula disseziert. Abb. 15 zeigt ein Einzelbeispiel. Wie bereits aus Tierexperimenten bekannt (23, 40, 198), fand sich auch hier eine große Streuung der RC der einzelnen JGA's.

In Tabelle 2 sind die intrarenalen Reninkonzentra-

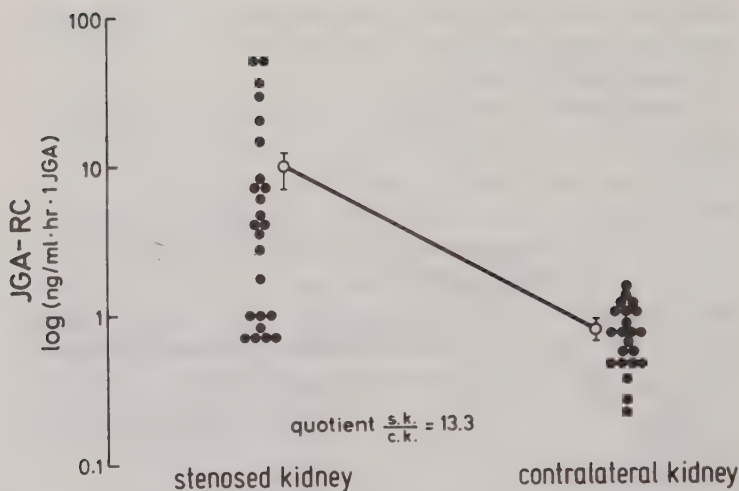


Abb. 15

Einzelbeispiel der Bestimmung der intrarenalen Reninkonzentration in der stenosierte und kontralateralen Niere (bei Patient A.R.)
(Mittelwert $\pm$ SE)

tionen beider Nieren und die NVRA der intraoperativ untersuchten Patienten aufgetragen. Die mittlere Reninkonzentration pro 1 JGA war bei den 9 untersuchten Patienten in der stenosierte Niere mit 5.5 ± 3.5 SD ng/ml $\cdot$ Std. signifikant höher als in der kontralateralen Niere (0.6 ± 0.14 SD; $p < 0.001$). Der Quotient aus diesen beiden Bestimmungen betrug 8.65 ± 5.75 SD und war somit signifikant höher als der, der bei der Bestimmung der Nierenvenenreninaktivität erhalten wurde (2.66 ± 1.87 SD; $p < 0.01$).

Normales Nierengewebe aus zwei Nieren diente zur Bestimmung der normalen RC in den JGA's. Die Reninkonzentration, die hier gemessen wurde (1.12 ng/ml $\cdot$ Std. $\cdot$ 1 JGA ± 0.12 SD), lag signifikant höher als die der

Patient	Intrarenal (ng/ml·Std.·1 JGA)			Nierenvenenblut (ng/ml·Std.)		
	stenosierte Seite	kontralate= rale Seite	Quo= tient	stenosierte Seite	kontralate= rale Seite	Quo= tient
A.R.	+) $10 \pm 2,4$ n= 24	+) $0,74 \pm 0,1$ n= 22	13,3	113,4	32,4	3,5
M.J.	$5,44 \pm 1,6$ n= 11	$0,6 \pm 0,25$ n= 10	8,4	71,8	31,8	2,3
R.G.	$5,12 \pm 2,1$ n= 10	$0,8 \pm 0,16$ n= 10	6,6	47,4	11,3	4,2
H.R.	$3,2 \pm 1,6$ n= 10	$0,5 \pm 0,06$ n= 10	6,5	18,9	13,1	1,43
K.R.	$0,8 \pm 0,06$ n= 11	$0,45 \pm 0,07$ n= 10	1,73	13,6	6,3	2,16
S.J.	$5,95 \pm 2,6$ n= 14	$0,74 \pm 0,1$ n= 12	8,1	30,5	6,5	4,7
H.G.	$2,6 \pm 0,35$ n= 12	$0,45 \pm 0,1$ n= 15	5,8	2,1	1,4	1,5
S.M.	$4,6 \pm 1,5$ n= 11	$0,55 \pm 0,16$ n= 10	7,6	11,4	5,7	2,0
F.G.	$11,8 \pm 3,5$ n= 15	$0,6 \pm 0,13$ n= 10	21,8	140	59	2,37
MW $\pm$ SD	$5,5 \pm 3,5$	$0,61 \pm 0,14$	$8,65 \pm 5,7$	$49,8 \pm 49$	$18,7 \pm 19$	$2,66 \pm 1,9$
Normal= personen (2)	$1,12 \pm 0,12$ n= 18					

Tab. 2

+))

MW $\pm$ SE

n= Anzahl der dissezierten Glomeruli

./.

Tab. 2

Intrarenale Reninkonzentration (IRRC) und Nierenvenenreninaktivität (NVRA) der 9 intraoperativ untersuchten Patienten

kontralateralen Seite bei einseitiger NAST (0.6 ± 0.14 SD; $p < 0.001$); gegenüber der RC in Nieren mit funktionell wirksamer NAST war sie jedoch etwa 5-fach niedriger.

2 Nierenvenenreninaktivität (NVRA)

Die durchschnittliche NVRA der stenosierten Niere war bei Patienten mit funktionell wirksamer NAST signifikant höher als die der kontralateralen Seite ($47, 13 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 12.6 \text{ SE}$ gegenüber $13.98 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 2.7 \text{ SE}$; $p < 0.02$). Der Quotient war dabei im Mittel $3.2 \pm 0.85 \text{ SE}$. Bei der Patientengruppe mit einem Quotienten der NVRA < 1.4 war die NVRA der Niere, die angiographisch eine NAST zeigte, signifikant niedriger als bei der Gruppe mit einem Quotienten von ≥ 1.4 ($14.17 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 4.13 \text{ SE}$ gegenüber $47.13 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 12.6 \text{ SE}$; $p < 0.02$). In dieser Gruppe bestand auch kein signifikanter Unterschied zur kontralateralen Seite ($11 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 3.29 \text{ SE}$; $p > 0.5$). Der durchschnittliche Quotient betrug hier $1.28 \pm 0.03 \text{ SE}$. Abb. 16 zeigt die NVRA beider Patientengruppen. Man sieht erstens, daß bei der Patientengruppe mit funktionell wirksamer NAST die NVRA der stenosierten Niere - entsprechend dem Quotienten - höher ist als die der kontralateralen Seite. Zweitens wird deutlich, daß die Nierenvenenreninaktivitäten dieser Gruppe höher liegen als die der Patienten, bei denen die Bestimmung der NVRA keine Seitendifferenz erbringt. Somit kann geschlossen werden, daß bei den Patienten mit Quotient < 1.4 keine funktionell wirksame NAST vorliegt.

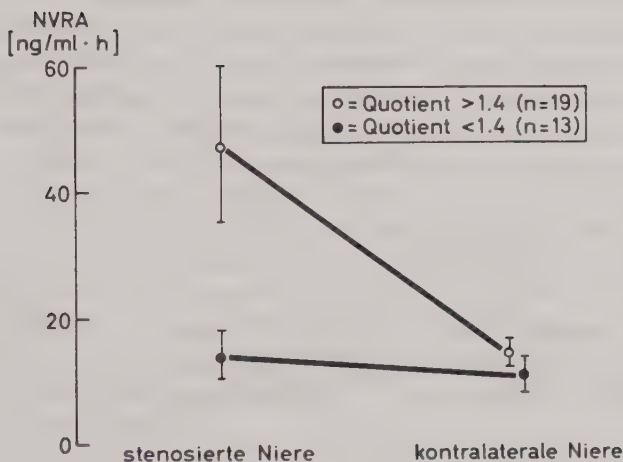


Abb. 16

Nierenvenenreninaktivität der Patienten mit (Quotient $\geq 1,4$) und der Patienten ohne funktionell wirksame Nierenarterienstenose (Quotient $< 1,4$)
(Mittelwert $\pm$ SE)

Die RA der vena cava inferior unterhalb der Einmündung der Nierenvenen, die etwa der arteriellen RA entspricht (193), war bei den 19 Patienten mit funktionell wirksamer NAST etwa gleich der RA der Nierenvene der kontralateralen Niere ($14.54 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 10.58 \text{ SD}$ in der vena cava inferior, $13.98 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 14.9 \text{ SD}$ in der Nierenvene). Die Nettosekretion dieser Niere - berechnet nach der Beziehung von Vaughan und Laragh (194) $\frac{V-A}{A}$ - war im Durchschnitt ≤ 0 (-0.01 ± 0.14). (V = venöse RC, A = arterielle RC)

In Abbildung (17) sind die intraoperativen Reninanalysen und Druckmessungen von 9 Patienten zusammengefaßt. Man sieht wiederum, daß die NVRA bzw. die intrarenale RC auf der ischämischen Seite deutlich erhöht, der mittlere post-

stenotische Druck jedoch signifikant niedriger ist als der Druck in der kontralateralen Niere ($71.5 \text{ mm Hg} \pm 28.1$ gegenüber $146 \text{ mm Hg} \pm 28.6$; $p < 0.001$). Außerdem wird deutlich, daß die Unterschiede der Reninaktivität bzw. der Reninkonzentration im Nierenvenenplasma viel geringer sind als intrarenal.

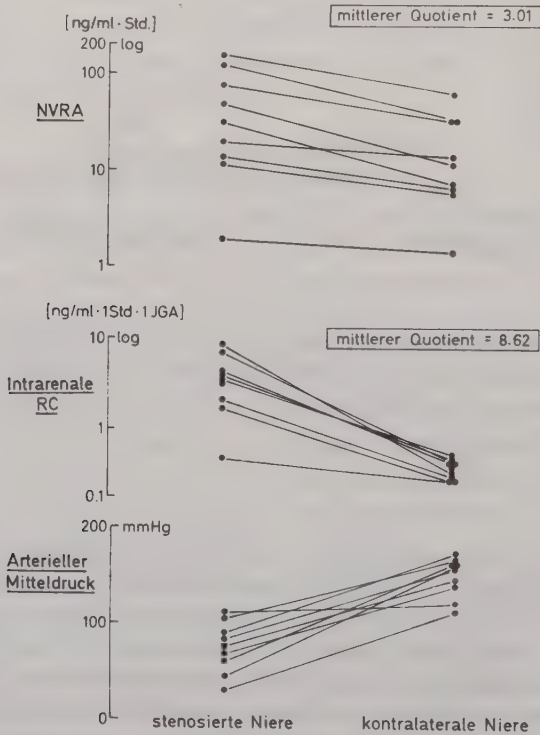


Abb. 17

Reninbestimmung und Druckmessung bei den 9 intraoperativ untersuchten Patienten

Oberer Abschnitt: Nierenvenenreninaktivität NVRA
($\text{ng/ml} \cdot \text{Std.}$)

Mittlerer Abschnitt: Intrarenale Reninkonzentration
IRRC ($\text{ng/ml} \cdot \text{Std.} \cdot 1 \text{JGA}$)

Unterer Abschnitt: Arterieller Mitteldruck

Abb. (18) zeigt den Aussagewert der Bestimmung der NVRA bzw. des Quotienten der NVRA beider Seiten hinsichtlich der pathophysiologischen Wirksamkeit einer angiographisch nachgewiesenen NAST. Die Stenose der Nierenarterie wurde als funktionell wirksam betrachtet, wenn sich der Blutdruck postoperativ auf Werte < 150 systolisch und < 100 diastolisch senken ließ bzw. medikamentös leichter einstellbar wurde. Für die Betrachtung dieser Kriterien wurden nur die ersten Tage - Wochen nach der Operation herangezogen. Gemessen an diesen Kriterien lieferte die Bestimmung der NVRA bzw. dessen Quotienten in 89.5 % der Fälle die richtige Voraussage. Bei zwei operierten Patienten konnte trotz eines Quotienten < 1.4 ein positives Ergebnis erzielt werden.

Richtige Aussage	falsch positiv	falsch negativ
17 = 89,5%		2 = 10,5%

Abb. 18

Aussagekraft der Bestimmung der Nierenvenenreninaktivität zur Diagnose einer funktionell wirksamen Nierenarterienstenose

3 Periphere Plasmareninaktivität

Von 27 der 55 Patienten, bei denen die NVRA bestimmt wurde, wurde auch die periphere PRA gemessen. Sie betrug im Mittel $8.39 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 8.38 \text{ SD}$. Abb. 19 zeigt die Plasmareninaktivitäten bei verschiedenen Untergruppen dieser

Patienten. Die peripheren PRA-Werte der Patienten mit funktionell wirksamer NAST ($\bar{x} = 11.27 \text{ ng/ml} \cdot \text{Std.} \pm 7.6 \text{ SD}$) lagen zwar höher als die der Gruppe ohne funktionell wirksame NAST ($\bar{x} = 4.7 \pm 3.67 \text{ SD}$), es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0.05$).

Von 8 Patienten mit funktionell wirksamer NAST war die PRA in 6 Fällen erhöht (= 75 %), bei 2 Patienten war sie jedoch normal (= 25 %).

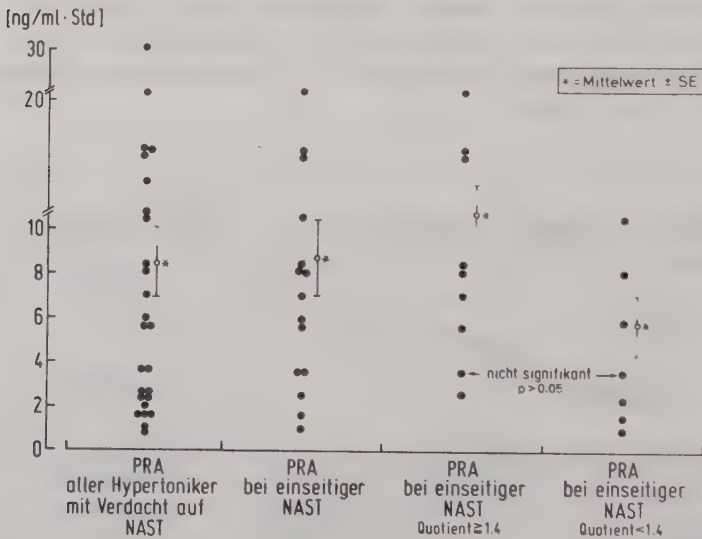


Abb. 19

Plasmareninaktivität bei verschiedenen Patientengruppen

III Reninsubstrat und Angiotensinaseaktivität in beiden Nierenvenen

Die Bestimmung der Angiotensinogenkonzentration in der Nierenvene ergab auf der stenosierten Seite $1257 \text{ ng/ml} \pm 266 \text{ SD}$ und auf der kontralateralen Seite $1311 \text{ ng/ml} \pm 414 \text{ SD}$. Die durchschnittliche Substratkonzentration in beiden Nierenvenen war mit $1284 \text{ ng/ml} \pm 39 \text{ SD}$ signifikant niedriger als im peripheren Venenblut ($1582 \text{ ng/ml} \pm 106$; $p < 0.01$).

Bei der Bestimmung der Angiotensinaseaktivität, ausgedrückt als Halbwertszeit $\tau_{1/2}$ von Angiotensin II, fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Seiten ($31.3 \text{ min.} \pm 6.2 \text{ SD}$ auf der ischämischen Seite, $29.1 \text{ min} \pm 6.3 \text{ SD}$ kontralateral). Abb. 20 zeigt im oberen Ab-

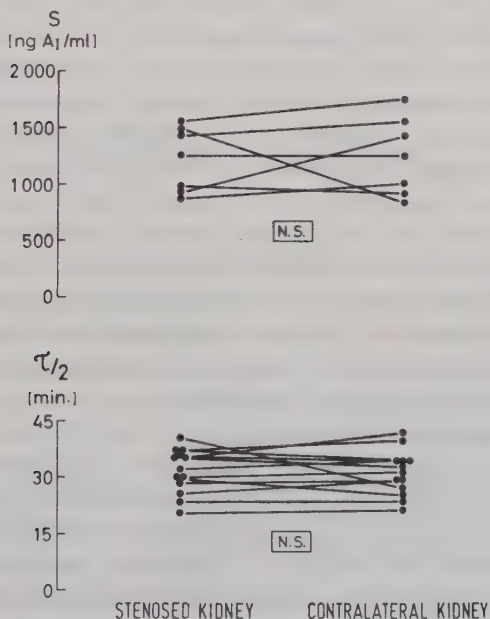


Abb. 20

Reninsubstrat und Angiotensinaseaktivität im Nierenvenenblut von Patienten mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose

Oberer Abschnitt: Reninsubstratkonzentration S (ng Ag I/ml)

Unterer Abschnitt: Angiotensinaseaktivität, ausgedrückt als Halbwertszeit $\tau_{1/2}$ von Hypertensin-Ciba (in min.)

schnitt die Einzelbestimmungen der RS-Konzentration, im unteren die der Angiotensinaseaktivität. Es ist ersichtlich, daß keine Differenz zwischen beiden Seiten besteht.

IV Wirkung von Plasma auf die Renin-Reninsubstratreaktion

Der Zusatz von 20 μ l Plasma (PRA 1.3 ng/ml $\cdot$ Std.) zu einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz (Reninsubstratkonzentration 200 ng/ml) führte zu einer Hemmung der Angiotensinbildungsgeschwindigkeit (von 9.4 ng/100 μ l $\cdot$ 30' $\pm$ 1.2 SD auf 6.8 ng/100 μ l $\cdot$ 30' $\pm$ 0.6). Bei Zusatz von peripherem Plasma mit einer sehr hohen PRA (75 ng/ml $\cdot$ Std.) wurde dieser Wert nicht signifikant geändert; dies zeigt, daß der endogene Reningehalt des zugegebenen Plasmaaliquots in diesem Renin-Reninsubstratansatz nicht ins Gewicht fällt. Die PRA-Werte aller Nierenvenenplasmen, die in diesem Ansatz getestet wurden, lagen bis auf einen Wert (110 ng/ml $\cdot$ Std.) unter 75 ng/ml $\cdot$ Std.. Auf Abb. 21 sind im oberen Abschnitt die Ergebnisse dieser Analysen bei Patienten mit einem Quotienten $\geq$ 1.4 aufgetragen, im unteren die von Patienten mit einem Quotienten $<$ 1.4. Man sieht, daß der Zusatz von Nierenvenenplasma einer Niere mit funktionell wirksamer NAST eine geringere inhibitorische bzw. - verglichen mit peripherem Normalplasma - eine stärker aktivierende Wirkung hat als das Nierenvenenplasma der kontralateralen Seite (+ 27,8 % $\pm$ 32 SD gegenüber -5.1 % $\pm$ 23.6). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0.02$). Wurde Nierenvenenplasma von Patienten zugesetzt, bei denen der Quotient $<$ 1.4 war, fand sich eine durchwegs stärkere inhibitorische Wirkung auf beiden Seiten, es zeigte sich auch keine signifikante Seitendifferenz (-25.7 % $\pm$ 15 auf der stenosierten Seite, -27,2 % $\pm$ 16.5 kontralateral). Der Unterschied der inhibitorischen Wirkung des Nierenvenenplasmas der stenosierten Seite beider Gruppen war hochsignifikant ($p < 0.001$), doch auch die Differenz auf der kontralateralen Seite war noch signifikant ($p < 0.02$).

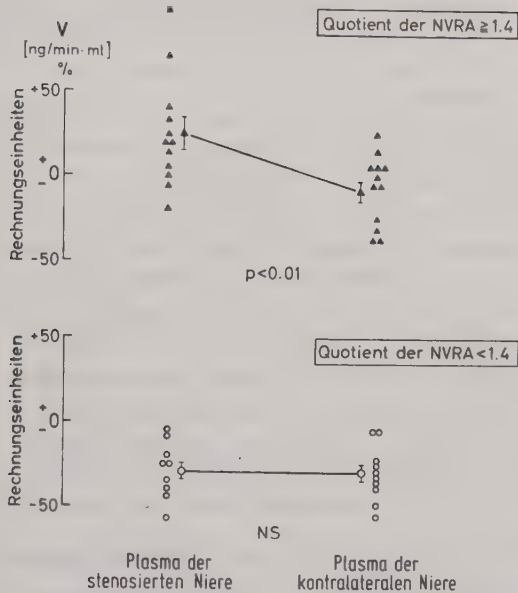


Abb. 21

Effekt von Nierenvenenplasma auf die Angiotensinbildungsgeschwindigkeit eines standardisierten Renin-Reninsubstratansatzes

Oberer Abschnitt: Patientengruppe mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose (Quotient der NVRA ≥ 1.4)

Unterer Abschnitt: Patientengruppe ohne funktionell wirksame Nierenarterienstenose (Quotient der NVRA < 1.4)

Die Ordinate zeigt jeweils die prozentuale Änderung der Angiotensinbildungsgeschwindigkeit eines definierten Renin-Reninsubstratansatzes nach Zugabe von 20 μ l des jeweiligen Plasmas

Tab. 3 MMK und $V_{\max}$ von intrarenalem Renin bei Patienten mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose

Anwendung von 3 verschiedenen Berechnungsmethoden für K_M und $V_{\max}$

	Patient	Lineweaver-Burk		woolf-Hofstee		Merino		Mittelwert ± SD	
		K_M	$V_{\max}$	K_M	$V_{\max}$	K_M	$V_{\max}$	K_M	$V_{\max}$
stenosierte Niere	A.R.	357	62,5	418	64,5	350	60,2	375 ± 37,4	62,4 ± 2,1
	A.R.	357	76,9	377	73,1	400	75,2	378 ± 21,5	75,1 ± 1,9
	A.R.	158	1,66	174	1,62	150	1,64	161 ± 12,2	1,64 ± 0,02
	S.J.	230	6,25	255	6,61	300	6,55	262 ± 35,4	6,47 ± 0,2
	S.J.	200	10,87	174	10,2	150	9,85	175 ± 25	10,3 ± 0,52
	Mittelwert ± SD							270,2 ± 104	31,2 ± 34,7
kontralaterale Niere	S.J.	256	2,94	257	2,93	300	3,1	271 ± 25	2,99 ± 0,1
	S.M.	330	0,96	440	1,15	450	1,2	406 ± 66	1,1 ± 0,13
	S.M.	178	2,16	200	2,37	230	2,4	203 ± 26	2,3 ± 0,13
	F.H.	303	0,72	310	0,92	340	0,95	318 ± 19	0,86 ± 0,13
	Mittelwert ± SD							299,5 ± 85,2	1,81 ± 1,0

K_M ng/ml

$V_{\max}$ ng/ml · Std.

V Bestimmung der MMK von Renin in verschiedenen Kompartimenten

1 JGA-Renin

In 5 Glomerula von stenosierten Nieren und in 4 Glomerula von nicht stenosierten Nieren mit einer Reninkonzentration von $2,5 \text{ ng/ml} \pm \text{Std.} \cdot 1 \text{ JGA}$ bis $70 \text{ ng/ml Std.} \cdot 1 \text{ JGA}$ wurden die MMK bestimmt. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen. Es wurden hierbei vergleichend die Ergebnisse von drei verschiedenen Auswertungsmethoden für K_M und $V_{\max}$ aufgetragen. Das durchschnittliche K_M des intrarenalen Renins der ischämischen Niere ($270 \text{ ng/ml} \pm 104 \text{ SD}$) war von dem der kontralateralen Seite ($299.5 \text{ ng/ml} \pm 85.2 \text{ SD}$) nicht signifikant verschieden ($p > 0.5$).

2 Nierenvenenrenin

Für Nierenvenenrenin der ischämischen Niere wurde eine MMK von $198 \text{ ng/ml} \pm 27.5 \text{ SD}$ bestimmt ($n = 6$), das K_M von Nierenvenenrenin der Gegenseite ($301 \text{ ng/ml} \pm 45.9 \text{ SD}$ bei $n = 6$) war signifikant höher ($p < 0.001$). Abb. 22 zeigt im oberen Abschnitt die MMK in einzelnen JGA's der ischämischen und der kontralateralen Seite, im unteren Abschnitt sind die K_M 's von Nierenvenenrenin beider Seiten aufgetragen. Man sieht, daß die MMK des Renin intrarenal auf beiden Seiten etwa gleich ist, daß jedoch für Renin im Nierenvenenplasma der stenosierten Niere ein signifikant niedrigerer Wert gefunden wird als für Renin im Nierenvenenplasma der kontralateralen Niere.

3 Peripheres Renin

Die Bestimmung des K_M von peripherem Plasmarenin in einem Plasmapool von 15 Patienten mit funktionell wirksamer NAST ergab einen Durchschnittswert von $510 \text{ ng/ml} \pm 95 \text{ SD}$. Dieser Wert lag signifikant höher

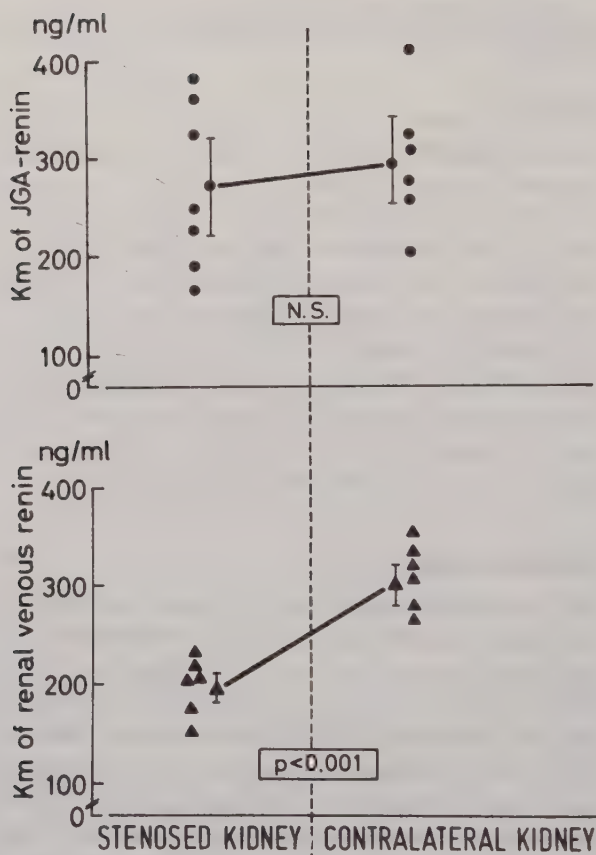


Abb. 22

Die MMK von intrarenalem Renin und Nierenvenenrenin bei Patienten mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose

Oberer Abschnitt: K_M von intrarenalem (JGA-)Renin

Unterer Abschnitt: K_M von Nierenvenenrenin

als der von Renin aus der nicht stenosierten Nierenvene ($p < 0.001$). Auch im peripheren Blut von Normalpersonen ergab sich ein deutlich höherer K_M -Wert (550 ng/ml $\pm$ 52 SD).

4 Beeinflussung der MMK von Plasmarenin durch Zusatz von PG E₂-

In einem Pool peripheren Venenplasmas von Patienten mit funktionell wirksamer NAST wurde vor und nach Zusatz von PG E₂ die MMK von Renin bestimmt. Abb. 23 zeigt das Ergebnis: Man sieht, daß in vitro die MMK von Plasmarenin bei Patienten mit funktionell wirksamer NAST nach PG E₂-Zusatz vermindert wird, was biologisch eine Steigerung der Affinität des Renins zu dem Reninsubstrat bedeutet. Das K_M fällt von einem Ausgangswert von 510 ng/ml $\pm$ 95 auf 390 ng/ml $\pm$ 52 bei einer PG E₂-Konzentration von 10^{-7} M und auf 220 ng/ml $\pm$ 41 bei einer PG E₂-Konzentration von 10^{-5} M.

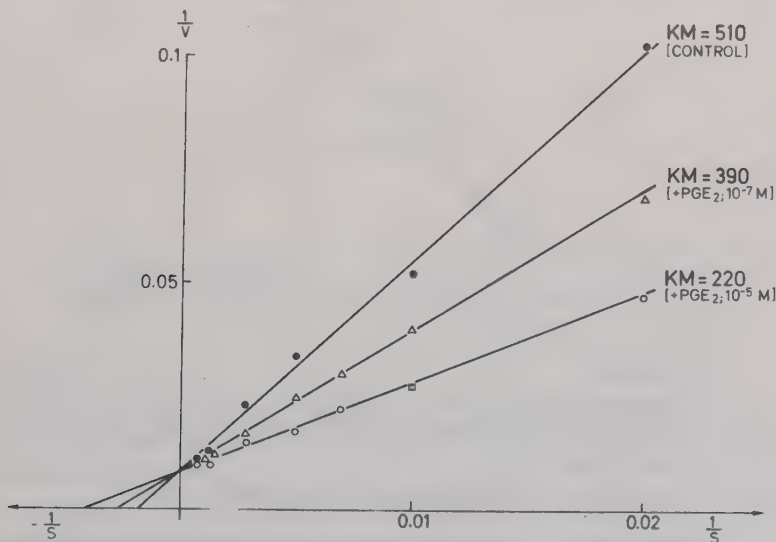


Abb. 23

MMK von peripherem Plasmarenin bei einem Patienten mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose vor und nach Zusatz steigender PG E₂-Mengen

VI Korrelationen von Plasmarenin und intrarenalem Renin

1 Korrelation zwischen JGA-Reninkonzentration und Nierenvenenreninaktivität der stenosierten Seite

Wie Abb. 24 zeigt, fand sich eine hochsignifikante Beziehung zwischen der intrarenalen Reninkonzentration und der zum gleichen Zeitpunkt im Nierenvenenplasma gemessenen Reninaktivität. Je höher die JGA-Reninkonzentration war, eine umso höhere Reninaktivität konnte auch im Nierenvenenplasma gemessen werden ($r = 0.93$; $p < 0.001$).

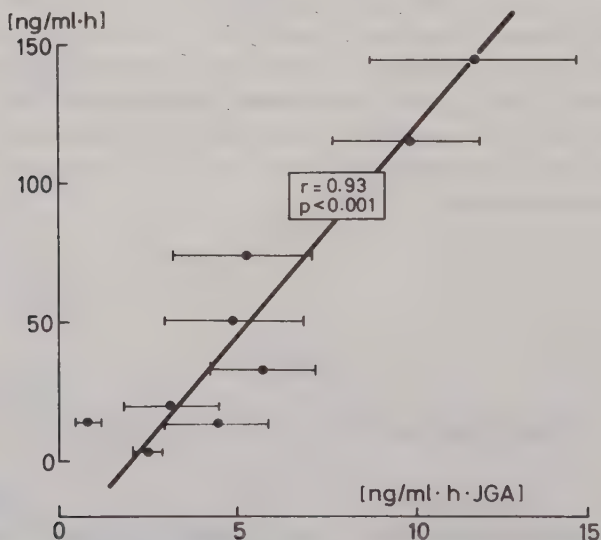


Abb. 24

Korrelation zwischen intrarenaler Reninkonzentration und Nierenvenenreninaktivität in der stenosierten Niere

Abszisse: Intrarenale Reninkonzentration
(ng/ml · Std. · JGA)

Ordinate: Nierenvenenreninaktivität (ng/ml · Std.)

2 Korrelation zwischen JGA-Reninkonzentration und Nierenarterienreninaktivität der kontralateralen Seite

Auf der kontralateralen Seite zeigte sich hingegen eine Abhängigkeit der intrarenalen Reninkonzentration von der RA in der Nierenarterie (Abb. 25). Je mehr Renin der Niere über das arterielle Blut zugeführt wurde, umso größer war dessen Konzentration in den einzelnen JGA's. Diese Beziehung war ebenfalls hochsignifikant ($r = 0.91$; $p < 0.001$).

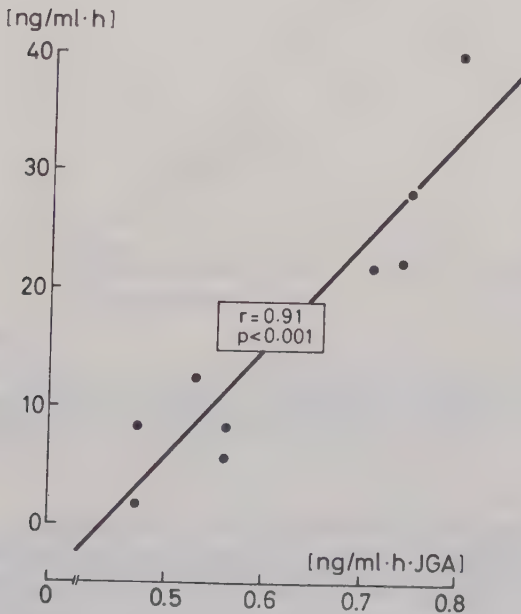


Abb. 25

Korrelation zwischen intrarenaler Reninkonzentration und Nierenarterienreninaktivität in der kontralateralen Niere

Abszisse: Intrarenale Reninkonzentration (ng/ml · Std. · 1JGA)

Ordinate: Nierenarterienreninaktivität (ng/ml · Std.)

3 Korrelation zwischen JGA-Reninkonzentration und Alter

Wie Abb. 26 zeigt, sinkt mit steigendem Alter die intrarenale Reninkonzentration in der stenosierten Niere ab ($r = 0.63$; $p < 0.05$).

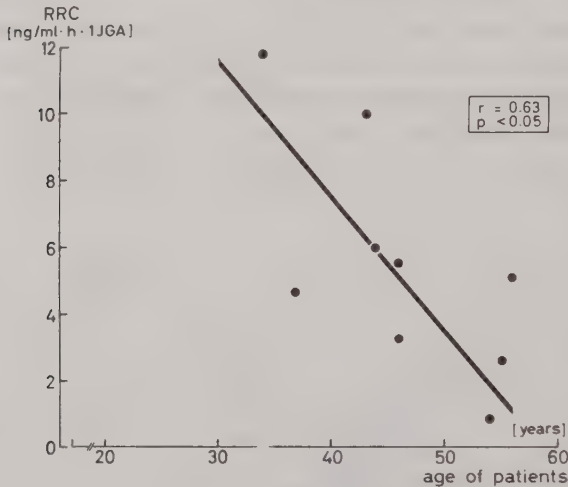


Abb. 26

Korrelation zwischen intrarenaler Reninkonzentration der stenosierten Niere und Alter der Patienten (in Jahren)

4 Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck und PRA

Bei der Aufstellung dieser Korrelation wurde zwischen Patienten mit Quotient ≥ 1.4 und < 1.4 unterschieden. Da die periphere PRA nicht bei allen diesen Patienten gemessen worden war, wurde dafür zum Teil die Reninaktivität der vena cava inferior unterhalb der Einmündung beider NV eingesetzt, da dieser Wert der peripheren PRA entspricht (193). Alle Blutdruckgrößen waren Durchschnittswerte mehrerer Messungen. Bei der Gruppe mit

funktionell wirksamer NAST fand sich - wie Abb. 27 zeigt - eine signifikante positive Korrelation zwischen PRA und diastolischer Blutdruckhöhe ($r = 0.88$; $p < 0.001$). Bei der anderen Patientengruppe konnte hingegen keine Korrelation gefunden werden.

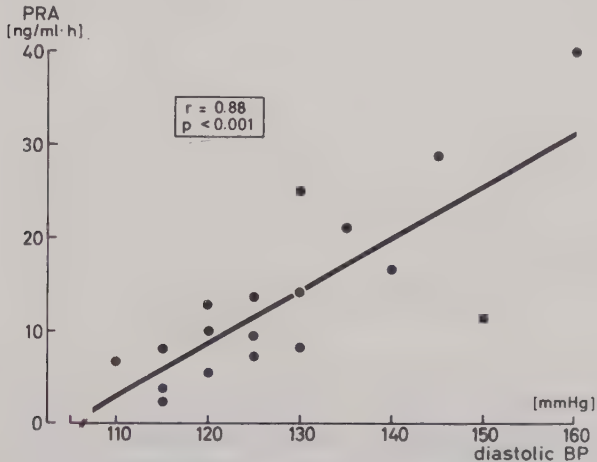


Abb. 27

Korrelation zwischen diastolischem Blutdruck (BP) und Plasmapreninaktivität (PRA) bei Patienten mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose

5 Korrelation zwischen NVRA bzw. intrarenaler RC der ischämischen Niere und dem Drucksprung (ΔP) über der Stenose

Wie aus Abb. 28 zu ersehen ist, konnte keine Abhängigkeit zwischen der intrarenalen RC bzw. NVRA und dem Druckabfall über der Stenose bei 11 untersuchten Patienten festgestellt werden. Auch zum poststenotischen arteriellen Mitteldruck ergab sich keine Korrelation.

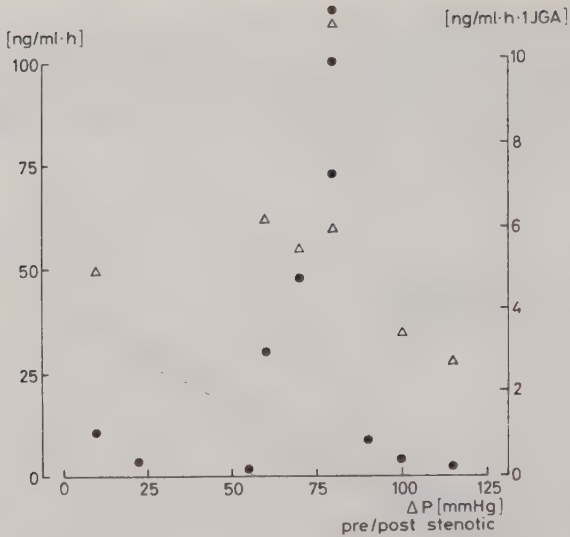


Abb. 28

Korrelation zwischen intrarenaler Reninkonzentration bzw. Nierenvenenreninaktivität und Drucksprung (ΔP) über der Stenose bei Patienten mit funktionell wirksamer Nierenarterienstenose

Abszisse: Drucksprung über der Stenose ΔP (mm Hg)
Linke Ordinate: Nierenvenenreninaktivität (ng/ml·Std.)
Rechts Ordinate: Intrarenale Reninkonzentration (ng/ml·Std.·1 JGA)

Weiterhin konnten bei den Patienten mit funktionell wirksamer NAST keine Korrelationen gefunden werden zwischen:

- intrarenaler RC der stenosierten Niere und peripherer RA
- intrarenaler RC bzw. NVRA der stenosierten Niere und diastolischem Blutdruck
- PRA und arteriellem Mitteldruck

G Diskussion

Seit den klassischen Untersuchungen von Page (145) und Braun - Menendez (21) wurde immer wieder versucht, die pathophysiologische Rolle des RAS beim renovaskulären Hochdruck zu klären. Heute, 30 Jahre nach diesen Experimenten, ist man immer noch weit davon entfernt, die Bedeutung des Renins für diese Hochdruckform gänzlich zu verstehen. In dieser Arbeit wurden zwei Parameter untersucht, die an der Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks beteiligt sein könnten: die Reninkonzentration und Reninaktivatoren oder Inhibitoren in den verschiedenen Kompartimenten (intrarenal und in der systemischen Zirkulation). Zunächst soll jedoch auf den methodischen Teil der Arbeit eingegangen werden.

Die selektive Reninbestimmung ist heute neben der Angiographie die wichtigste Untersuchungsmethode zur Erfassung einer funktionell wirksamen NAST. Die Aktivität dieses Enzyms kann jedoch durch viele Faktoren beeinflusst werden. So bewirkt die aufrechte Körperhaltung eine erhöhte PRA (38). Durch die renale Minderdurchblutung kommt es hierbei zu einer erhöhten Reninsekretion (38). Der Vergleich der PRA-Werte unter Nüchternbedingungen und nach aktiver Orthostase ist daher ein guter Parameter für die Beurteilung der Stimulierbarkeit der Reninsekretion. Beim renovaskulären Hochdruck ist die Stimulierbarkeit der Reninsekretion erhöht, weil es in der stenosierten Niere zu einem relativ größeren Druckabfall kommt. Außerdem könnte hierbei ein erhöhter Sympatikonotus (45, 53) von Bedeutung sein. Weiterhin ist von vielen Antihypertensiva bekannt, daß sie die PRA beeinflussen können. Vasodilatoren wie Hydralazin (189), Nitroprussid (90) und Diazoxid (101) stimulieren die Reninsekretion, β -Rezeptorenblocker (31, 77), α -Methyldopa (131), Clonidin (140) und Ganglienblocker (91) führen hingegen zu

einer Hemmung der Reninfreisetzung aus der Niere. Die Kontrazeptiva bewirken durch ihren Östrogenanteil eine erhöhte Substratkonzentration und damit auch eine erhöhte Angiotensinbildungsgeschwindigkeit im Plasma, wobei jedoch die Reninkonzentration vermindert sein kann (9, 94, 202). Um die basale Reninkonzentration erfassen zu können, ist es daher notwendig, alle diese Medikamente genügend lange vor den Reninanalysen abzusetzen. Bei den Antihypertensiva reichen dazu 7 Tage, Diuretika und Kontrazeptiva müssen hingegen 1 - 3 Monate lang abgesetzt werden, um basale PRA's messen zu können (202).

Diuretika haben einen unterschiedlichen Effekt auf die PRA. Bei kurz dauernder Applikation bewirken sie eine Stimulation der RA (19, 151), bei längerer Anwendung kehrt die PRA wieder auf normale Werte zurück (19), in manchen Fällen ist sie sogar leicht supprimiert (151). Da - akut - durch den natriuretischen Effekt der Diuretika nur die Reninsekretion der stenosierten Niere, nicht aber die der kontralateralen Niere stimuliert werden kann (da diese kaum Renin enthält), wird die Lateralisation, d. h. der Unterschied der RA beider Nierenvenen bei funktionell wirksamer, einseitiger NAST, vergrößert (175). Im Zustand der Natriumverarmung und der konsekutiven Hypovolämie kann es jedoch bei der Katheterisierung der Nierenvenen zu vasovagalen Reaktionen kommen (175), welche die Reninsekretion wieder derart beeinflussen können, daß die Lateralisation maskiert würde. Die Patienten erhielten daher etwa 10 Minuten vor der Lokalanästhesie 0.5 mg Atropinsulfat i. v., um über ein erhöhtes Herzminutenvolumen mögliche vasovagale Reaktionen weitgehend zu kompensieren (175).

Als mögliche Fehlerquellen bei der selektiven Nierenvenenreninbestimmung müssen folgende Punkte in Betracht gezogen werden:

- 1 Nicht alle Patienten sind aus organisatorischen Gründen optimal stimuliert worden. Grenzwertige Differenzen der NVRA beider Nieren werden jedoch nur bei maximaler Stimulation der Reninsekretion deutlich (107, 151, 175).
- 2 Nach Poutasse (154) sind auf der rechten Seite in 20 - 30 %, auf der linken hingegen nur in 1 - 3 % multiple Nierenvenen angelegt. Mit dem Nierenvenenkatheter wird jedoch meist nur die Hauptvene sondiert, so daß bei umschriebenen ischämischen Prozessen falsch niedrige Werte erhalten werden können, wenn die das ischämische Nierenparenchym drainierende Vene nicht katheterisiert wird.
- 3 Bei Stenosen von Segmentarterien wird auch nur ein Teil der Niere minderdurchblutet und nur die Vene dieses Segmentes enthält somit eine erhöhte Reninkonzentration. Die Vermischung mit dem Blut der Hauptvene maskiert die erhöhte RA in dem Blut der kleineren Vene (168).
- 4 Streßreaktionen während der Katheterisierung der Nierenvene können über das vegetative Nervensystem zu schnellen Änderungen der Reninsekretion führen. Wenn daher die Blutentnahme in der Nierenvene der gesunden Niere während einer Sekretionsphase erfolgt, die der ischämischen Seite jedoch während eines Sekretionsintervalls, können Unterschiede der RA beider Seiten maskiert werden. Manche Autoren schlagen daher vor, zwei Nierenvenenkatheter zu legen, um gleichzeitig abnehmen zu können (151).

Bei der Bestimmung der intrarenalen RC aus einzelnen Glomerula ergab sich die Schwierigkeit, diese Strukturen ohne Markierung (mit Mikrofil o. ä.) dissezieren zu müssen, was die Möglichkeit der exakten Identifikation des vaskulären Glomerulumpols ausschloß. Die Vitalsdissektion ohne Gefäßmarkierung führte daher zu einer gewissen Unsicherheit bei der genauen Lokalisation des JGA in den Gewebeproben. Die große Streubreite der einzelnen JGA-Reninwerte dürfte wohl z. T. auf diese Dissektionsschwierigkeiten zurückzuführen sein. Die Reninkonzentration pro Einzelglomerulum ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen einzeln dissezierten und in Gruppen von 5 - 15 dissezierten Glomerula (Abb. 29).

Ein weiteres Problem der quantitativen Reninbestimmung in einzelnen JGA's ist der geringe absolute Reningehalt dieser Strukturen. Die entscheidende Voraussetzung ist daher die Herstellung eines hochgereinigten Reninsubstrates ohne Beimengungen von Renin und Angiotensinasen, wie es bereits beschrieben wurde (40). Außer einer hohen spezifischen Aktivität ist eine hohe Affinität dieses Substrates zum menschlichen Renin von Vorteil, um bei geringer Substratkonzentration (= geringe Proteinmenge) hohe Angiotensinbildungsraten zu erreichen. Von den bisher untersuchten Spezies hat das Hammelsubstrat die größte Affinität zu menschlichem Renin (160). Bei dem pH-Optimum von 8.2 (160) wurde in diesem System eine MMK von $75 \text{ ng/ml} \pm 15$ gemessen. Die MMK für das homologe Renin-Reninsubstratsystem liegt bei etwa 150 ng/ml (197), für andere Spezies ist sie noch höher. Außerdem ist bei der gewählten Anreicherungsmethode die spezifische Aktivität, die für menschliches Substrat maximal erreicht werden kann, bei weitem nicht so hoch wie beim Hammelsubstrat, da die Plasmagewinnung beim Menschen nicht unter den Voraussetzungen erfolgen kann wie beim Tier (vorherige beidseitige Nephrektomie). Für die intrare-

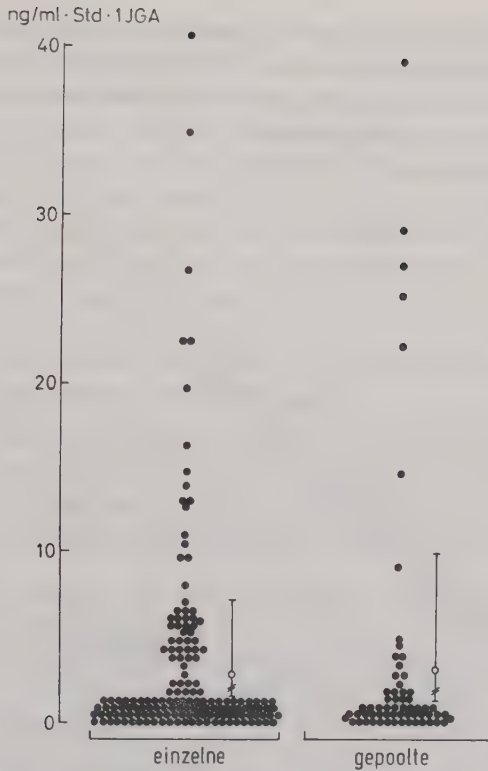


Abb. 29

Vergleich der Reninkonzentration zwischen einzelnen und in Gruppen dissezierten Glomerula

Ordinate: Reninkonzentration pro Einzelglomerulum

(ng/ml · Std. · 1 JGA)

(Mittelwert $\pm$ SE)

nalen Reninbestimmungen wurden zwei Substratpools mit einer spezifischen Aktivität von jeweils 320 ng/mg Protein verwendet. Die Reninsubstratkonzentration in dem Inkubationsansatz lag mit 1000 ng/ml im Substratsättigungsbereich.

Bei Parallelmessungen wurden identische Ergebnisse im Bioassay und im RIA erhalten (198), Abb. 30, die Werte beider Methoden konnten daher ohne Umrechnung direkt miteinander verglichen werden.

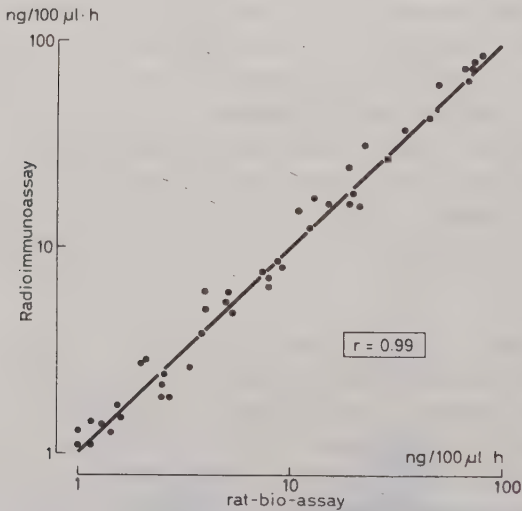


Abb. 30

Vergleich der Reninbestimmung mittels Radioimmunoassay und Bioassay aus Weber und Mitarbeiter (198)

Abszisse: Angiotensinbildungsgeschwindigkeit,
gemessen im Bioassay der Ratte

Ordinate: Angiotensinbildungsgeschwindigkeit,
gemessen im Radioimmunoassay

Zur Bestimmung der Präzision der PRA-Analysen im RIA wurde der Variationskoeffizient in drei verschiedenen Bereichen der Standardkurve gemessen. Der Variationskoeffizient lag zwischen 10 und 20 %, im Mittel bei 14 % (198). Die absoluten Werte der PRA-Bestimmung während des Versuchszeitraums wurden daher ohne weitere Korrektur miteinander verglichen.

Als Maß für die Affinität des Renins zum Substrat sollte die Bezeichnung "apparent K_M " gebraucht werden, da weder das Enzym (Renin) noch das Substrat (Angiotensinogen) in reiner Form untersucht wurden (46, 198). Es war jedoch nicht das Ziel dieser Untersuchungen, absolute Werte für die Reaktionskonstanten des Renins zu bestimmen. Vielmehr sollten die Reaktionskonstanten von "unbehandeltem Renin" in verschiedenen Kompartimenten miteinander verglichen werden.

Für die Berechnung der MMK nach Lineweaver-Burk müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- 1 der Substratverbrauch während der Inkubationsperiode muß bei den einzelnen Substratkonzentrationen weniger als 20 % betragen, um die initiale Reaktionsgeschwindigkeit messen zu können (153)
- 2 eine Kumulierung von Meßpunkten im doppelt reziproken Koordinatensystem nahe der Ordinate sollte durch Wahl der Substratkonzentrationen in einem Verhältnis von 1 : 2 : 4 : 8 usw. vermieden werden (46).

Die gewählten Reaktionsbedingungen genügten diesen beiden Kriterien. Um andere Berechnungsmethoden von K_M und V_{max} mit der nach Lineweaver-Burk (besser für V_{max}) zu vergleichen, wurden z. T. die Methoden von Woolf-Hofstee (besser für K_M) (46) und von Merino (124) angewandt. Die Abweichung zwischen den drei verschiedenen Berechnungsarten lag für K_M bei 7 %, für V_{max} bei 5 %.

Intrarenale Reninbestimmungen in der akuten und chronischen Phase des renovaskulären Hochdrucks sind bislang nur aus Tierexperimenten bekannt. Während des längsten, hierbei untersuchten Zeitraumes (13 Wochen) (95), war die intrarenale RC der stenosierten Niere erhöht bzw. im Ansteigen. Tobian hat mit Hilfe des Granula-

tionsindex des JGA in ähnlichen Experimenten versucht, den Reningehalt der Nieren auch nach einem längeren Zeitraum zu untersuchen. Er fand nach 6 Monaten einen erhöhten Granulationsindex der stenosierten Niere, den er als erhöhten Reningehalt interpretierte (184).

Untersuchungen über intrarenale Reninkonzentrationen beim renovaskulären Hochdruck des Menschen liegen nicht vor. Lediglich Turgeon und Sommer haben 1961 die Morphologie des JGA bei verstorbenen Patienten mit renovaskulärem Hochdruck untersucht und gefunden, daß die Hyperplasie dieser Zellen etwa ein Jahr nach Beginn der Hypertonie ein Maximum erreicht (188). Auch Haas (75) hat 1963 die intrarenale RC in Leichennieren von renalen Hypertonikern untersucht. Er fand im Vergleich zu intakten Nieren ebenfalls eine deutlich erhöhte RC.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die intrarenale RC beim Menschen aus vitalem Nierengewebe zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigen, daß auch beim chronischen renovaskulären Hochdruck des Menschen in der stenosierten Niere eine um das 8 - 10-fach höhere RC meßbar ist, als in der kontralateralen Niere, in welcher die RC deutlich supprimiert ist. Gegenüber einem Normalkollektiv war die RC der stenosierten Niere um etwa das 5-fache erhöht. Die Unterschiede der intrarenalen RC beider Nieren waren wesentlich ausgeprägter als die der NVRA. Das bedeutet, daß die intrarenale RC ein empfindliches Maß für die funktionelle Wirksamkeit einer NAST ist. Durch Korrelation der intrarenalen RC der ischämischen Niere mit der NVRA dieser Seite konnte gezeigt werden, daß beim renovaskulären Hochdruck des Menschen eine erhöhte intrarenale Reninsynthese bzw. die erhöhte intrarenale RC mit der Menge des in die NV abgegebenen Renins in direkter positiver Beziehung steht. Somit kann die NVRA als ein Maß für die intrarenale RC

angenommen werden. Auch in Tierexperimenten konnte schon eine ähnliche Korrelation zwischen intrarenaler Reninkonzentration und Plasmaparenin gefunden werden (72, 95, 161). De Jong (43) hingegen fand bei Ratten mit renovaskulärem Hochdruck in vitro lediglich eine erhöhte Reninsekretion, doch keine erhöhte RC im Nierengewebe. Er diskutiert, daß der in vitro Release von Renin nicht die in vivo freisetzbare intrarenale Reninmenge reflektiert. Die positive Korrelation zwischen intrarenaler RC und NVRA ist Beweis dafür, daß die erhöhte RA im Nierenvenenplasma nicht durch eine Verminderung des renalen Blutflusses (20, 33), sondern durch eine erhöhte Reninsekretion (80, 205) zu erklären ist, da der renale Blutfluß auch bei erhöhtem renalen Gefäßwiderstand durch den erhöhten Blutdruck erhalten bleibt. Dieses Ergebnis spricht für die Beteiligung des RAS bei der Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks des Menschen auch im chronischen Stadium, wenn auch nicht gesagt werden kann, ob diese Beteiligung lokal oder systemisch wirksam wird. Die Tatsache, daß die periphere PRA jener Patienten mit funktionell wirksamer NAST eine signifikante positive Korrelation zu dem diastolischen Blutdruck zeigte, scheint dafür zu sprechen, daß das sezernierte Renin durch systemische Effekte an der Pathogenese des Hochdrucks beteiligt ist. Diese Beziehung ist auch schon von Dustan beschrieben worden (48). Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist nun, daß weder die intrarenale RC noch die NVRA eine Korrelation zu dem diastolischen Blutdruck zeigen, was bedeutet, daß neben der intrarenalen RC und der Reninfreisetzung noch andere, systemisch wirksame Faktoren an der PRA und eventuell an der Aufrechterhaltung der Hypertonie beteiligt sein müssen.

In der kontralateralen Niere fand sich eine im Vergleich zum Normalkollektiv supprimierte RC. Dieser Befund entspricht den in Tierexperimenten erhaltenen Ergebnissen

(71, 95, 141, 155). Die intrarenale RC dieser Niere zeigte eine signifikante positive Korrelation zur arteriellen RA. Als Maß hierfür galt die RA der vena cava inferior, die nach früheren Untersuchungen (193) der arteriellen RA entspricht. Dieser Befund ist möglicherweise ein Hinweis für eine konzentrationsabhängige Absorption des systemischen Plasmarenins durch die nicht stenosierte Niere, eventuell im Sinne einer antihypertensiven Funktion (200).

Die Tatsache, daß die Unterschiede der Reninkonzentration in beiden Nierenvenen weniger ausgeprägt sind als die der intrarenalen Reninkonzentrationen, ist durch die systemisch erhöhten, auch durch die nicht stenosierte Niere zirkulierenden Plasmareninspiegel zu erklären (200).

Nierenvenenreninbestimmungen bei Patienten mit essentieller Hypertonie haben gezeigt, daß die mittlere Abweichung der Reninaktivität beider Nierenvenen bei 30 % liegt, was einem Quotienten von 1.3 entsprechen würde (163). Auf Grund dieser Befunde und wegen des empfindlichen, sehr gut reproduzierbaren Radioimmunoassays wurde in unseren Untersuchungen ein Quotient von ≥ 1.4 als signifikant angesehen, was knapp unter dem in der Literatur angegebenen Wert von ≥ 1.5 liegt (126, 154, 174, 193). Bei der Beurteilung der Operationsindikation wurden neben der Seitendifferenz der Plasmareninaktivitäten in beiden Nierenvenen auch die absolute Höhe der NVRA, die im Normalfall etwa 24 % über der des peripheren Plasmarenins liegt (194), und das Verhalten der Reninsekretion aus der kontralateralen Niere berücksichtigt. Ein "Reninuptake" dieser Niere (6, 67, 106, 174) bzw. eine Nettosekretion von ≤ 0 (107) kann als Hinweis für eine ungestörte Funktion dieser Niere bei kontralateraler NAST gewertet werden. Vaughan und Laragh (194)

diskutierten dazu einen Quotienten von ≤ 0.3 , den sie nach dem Fick'schen Prinzip berechnen:

$$\frac{\text{Reninkonzentration}_{\text{venös}} - \text{Reninkonzentration}_{\text{arteriell}}}{\text{Reninkonzentration}_{\text{arteriell}}}$$

Reninkonzentration arteriell

Die hier untersuchten Patienten mit funktionell wirksamer NAST zeigten alle einen Wert unter 0.3 .

Mit Hilfe dieser Kriterien konnte bei 90 % der Patienten eine richtige Voraussage bezüglich des akuten Operationserfolges getroffen werden. Diese Ergebnisse entsprechen etwa den in der Literatur angegebenen Daten, die in einem Bereich zwischen 80 % (6, 42, 55, 61, 62, 84, 125) und 90 % (2, 3, 126, 151, 152, 175), teils sogar über 90 % liegen (8, 27). Die 10 %ige Fehlerquote resultierte ausschließlich aus falsch negativen Ergebnissen, d. h. Patienten mit einem Quotienten der Reninwerte unter 1.4 zeigten postoperativ eine Senkung des Blutdrucks. Diese Fehlerquote könnte auf die bereits diskutierten Fehlerquellen bei der selektiven Nierenvenenreninbestimmung zurückzuführen sein.

Die Bestimmung der peripheren RA ist hingegen nur ein unsicherer Anhalt zum Nachweis einer NAST. Die PRA war nur bei 75 % der Patienten erhöht; die Literaturangaben liegen in einem Bereich zwischen 0 % und 96 %, im Mittel bei 53 % (2, 3, 6, 8, 20, 24, 73, 84, 105, 107, 125, 154, 174, 175, 203). Am nächsten kommen unsere Ergebnisse den Befunden von Laragh (107), der die PRA ebenfalls zur Natriumausscheidung korreliert und dabei in 78 % eine erhöhte PRA bei funktionell wirksamer NAST findet. Bei der Beurteilung der peripheren PRA ist außerdem zu bedenken, daß bei essentiellen Hypertonikern die PRA auch in etwa 15 - 20 % erhöht ist (29).

Über den Stimulus zur gesteigerten Reninsynthese und Reninsekretion beim renovaskulären Hochdruck herrscht noch Unklarheit. In akuten Tierexperimenten fand sich bis etwa 70 mm Hg eine inverse Korrelation zwischen poststenotischem Druck und NVRA (74, 170). Bei Patienten mit renovaskulärem Hochdruck konnte diese inverse Korrelation in dem Bereich von 90 bis 135 mm Hg nachgewiesen werden. Im chronischen Stadium des renovaskulären Hochdruckes zeigte sich jedoch im Tierexperiment keine Abhängigkeit der PRA vom poststenotischen Druck. Auch wenn der poststenotische Druck konstant erniedrigt gehalten wurde, kehrte die PRA einige Tage nach der Konstriktion auf normale Werte zurück (177). Im chronischen Stadium des renovaskulären Hochdrucks des Menschen fand sich - wie unsere Untersuchungen zeigen - ebenfalls keine Korrelation der intrarenalen RC oder der NVRA zum poststenotischen Druck oder zum Drucksprung über der Nierenarterienstenose. Das zeigt, daß beim chronischen renovaskulären Hochdruck diese beiden Parameter nicht allein für die gesteigerte Reninsynthese bzw. die Reninsekretion verantwortlich sind.

Die Analysen von Reninsubstrat und Angiotensinasen lieferten keinen Hinweis für eine pathogenetische Beteiligung dieser Stoffe beim renovaskulären Hochdruck. Die Reninsubstratkonzentration im peripheren Blut lag im Normalbereich (162). Im Nierenvenenblut beider Nieren konnte eine signifikant niedrigere Reninsubstratkonzentration gefunden werden: Wie auch schon Sambhi (159) und Rieger (156) publiziert haben, konnte jedoch kein Unterschied der Substratkonzentration in den Nierenvenen beider Nieren gefunden werden. Die Angiotensinasekonzentration in beiden Nierenvenen war ebenfalls gleich groß. Frühere Untersuchungen ergaben ebenfalls keine verminderte Angiotensinaseaktivität beim renovaskulären Hochdruck (17, 96).

Bei Analysen des RAS wurden immer wieder Faktoren diskutiert, welche die Renin-Reninsubstratreaktion *in vitro* - möglicherweise auch *in vivo* - beeinflussen können. So fand Kotchen (98) nach Zusatz von Plasma zu einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz eine Verminderung der RA in diesem Ansatz. Dieser Befund konnte in unseren Versuchen bestätigt werden. Die MMK von Renin in einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz zeigt gegenüber der Kontrolle einen Anstieg im Sinne einer kompetitiven Hemmung.

Untersuchung von Nierenvenenplasma in einem solchen Ansatz ergibt, daß bei Patienten mit funktionell wirksamer NAST auf der stenosierten Seite deutlich weniger inhibitorische Aktivität nachweisbar ist, als auf der kontralateralen, nicht stenosierten Seite. Verglichen mit der Patientengruppe ohne funktionell wirksame NAST fand sich im Nierenvenenplasma der nicht stenosierten Niere jedoch eine geringere inhibitorische Aktivität. Dies läßt vermuten, daß die kontralaterale Niere bereits insofern geschädigt sein könnte, daß ihre Kapazität, Renin inhibierende Substanzen zu sezernieren, vermindert ist. Da diese Untersuchungen bei niedriger Substratkonzentration durchgeführt (200 ng/ml) wurden, erlauben veränderte Angiotensinbildungsgeschwindigkeiten bei konstanter Reninkonzentration Rückschlüsse auf die MMK des Enzyms. Nur in dem angegebenen Substratbereich sind nämlich Unterschiede der Angiotensinbildungsgeschwindigkeiten bei kompetitiver Hemmung oder Aktivierung von Renin deutlich meßbar.

Die Bestimmung der MMK von Renin aus verschiedenen Kompartimenten (JGA, Nierenvenenplasma, peripheres Plasma) sollte Aufschluß über die Verteilung und somit die mögliche funktionelle Bedeutung solcher, die Reninaktivität verändernder Faktoren geben. Die Ergebnisse können in vier Punkten zusammengefaßt werden (201):

- 1 Die MMK des juxtaglomerulären Renins der ischämischen und der kontralateralen Niere waren gleich.
- 2 Die MMK des Nierenvenenrenins der nicht stenosierten Niere war gleich der des intrarenalen Renins beider Nieren.
- 3 Die MMK des Nierenvenen-Renins der stenosierten Niere war signifikant niedriger als die MMK von Nierenvenenrenin der kontralateralen Seite und die des intrarenalen Renins.
- 4 Die MMK des peripheren Plasmaprenins war signifikant höher als die von intrarenalem Renin und Nierenvenenrenin.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse erscheinen folgende Überlegungen als wesentlich:

A Renale Renininhibitoren

Man könnte annehmen, daß das in der Niere synthetisierte Renin bei der Sekretion in das Blut normalerweise an einen Renininhibitor gekoppelt wird, welcher in der Niere gebildet wird (34, 71, 155). Zu denken wäre an das von Sen und Mitarbeiter (165) zuerst beschriebene renale Lyso-Phospholipid, welches *in vivo* und *in vitro* die Reninaktivität vermindert. Allerdings wurden Phospholipide mit ähnlichen biologischen Eigenschaften von Osmond (143) auch im Plasma und in anderen Geweben nachgewiesen. In jüngster Zeit konnten nun Zachariah und Mitarbeiter (207) bei Ratten mit renovaskulärem Hochdruck im Nierenvenenplasma der stenosierten Niere eine verminderte Aktivität der Phospholipase A₂ nachweisen; dies würde bedeuten, daß weniger Lysophospholipid und somit weniger Renininhibi-

tor gebildet würde. Es könnte demnach diskutiert werden, daß die stenosierte Niere nicht in der Lage ist, diesen Inhibitor zu produzieren bzw. zu sezernieren. Hieraus würde die gegenüber dem JGA-Renin der nicht stenosierten Niere gleiche MMK von JGA-Renin, jedoch eine verminderte MMK des Renins im NV-Plasma der stenosierten Niere resultieren.

B Systemischer Renininhibitor

Die hohe MMK von peripherem Plasmarenin gegenüber renalem und Nierenvenenrenin ist durch Renin inhibierende Faktoren erklärbar, welche nur im peripheren Plasma wirksam sind - sei es, daß sie im peripheren Kreislauf in die Zirkulation sezerniert werden oder daß sie im peripheren Plasma aktiviert werden (4, 71, 143, 155). Die unterschiedlichen, gegenüber peripherem Plasmarenin für Nierenvenenrenin beider Nieren jedoch erniedrigt gefundenen Michaelis-Menten-Konstanten müßten dann als Folge von mehr (stenosierte Niere) oder weniger (nicht stenosierte Niere) ausgeprägter Reabsorption dieser Renininhibierenden Substanzen durch die Nieren zu verstehen sein. Es kann auf Grund unserer Ergebnisse nicht entschieden werden, inwieweit die Effekte auf in vivo wirksame spezifische oder unspezifische, nur in vitro erfaßbare Faktoren zurückzuführen sind.

C Renaler Reninaktivator

Da die MMK des Nierenvenenrenins der stenosierten Niere signifikant niedriger ist als die des intrarenalen Renins, muß weiterhin ein Renin-aktivierender Faktor postuliert werden, welcher von der stenosierten Niere unabhängig von dem Reninrelease sezerniert wird.

Dieses Ergebnis stimmt mit Befunden überein, die von Sambhi und Mitarbeitern (159) publiziert wurden. Allerdings muß auf Grund unserer Daten eine von Sambhi für möglich gehaltene, systemische Wirkung dieses Renin-aktivierenden Prinzips im Sinne eines per se den Blutdrucks unterhaltenden Mechanismus ausgeschlossen werden: die Reninaktivierung - d. h. eine von der Enzym- bzw. Substratkonzentration unabhängige, gesteigerte Angiotensinbildung - ist nur im Nierenvenenplasma der stenosierten Niere, nicht im peripheren Plasma nachweisbar. Das bedeutet, daß der Reninaktivator eine sehr kurze Halbwertszeit haben muß, was eine systemische Wirkung verhindert. Es wird daher gefolgert, daß die mögliche pathophysiologische Bedeutung dieses Aktivators für die Entstehung bzw. die Aufrechterhaltung des renovaskulären Hochdrucks intrarenal, d. h. in einer Wirkung auf die Hämodynamik und somit auf die Funktion der stenosierten Nieren zu suchen ist.

D Renale Prostaglandine

Die von uns gefundene signifikante konzentrationsabhängige Verminderung der MMK von (peripherem) Renin durch Prostaglandin E_2 legt aus mehreren Gründen den Schluß nahe, daß es sich bei dem im Nierenvenenplasma nachweisbaren, die Reninreaktivität steigernden Faktor um PG E_2 handeln könnte.

- 1 PG E_2 wird in großen Mengen in der Niere synthetisiert und zu einem beträchtlichen Teil sowohl in die Blutbahn als auch in den Urin sezerniert (122, 123, 210).
- 2 Die Sekretion von PG E_2 in die Nierenvene konnte im Tierexperiment durch Konstriktion der Nierenarterie um das Mehrfache gesteigert werden (79, 123).

- 3 Edwards und Mitarbeiter (50) konnten bei Patienten mit renovaskulärem Hochdruck im Nierenvenenblut der stenosierten Niere signifikant erhöhte Konzentrationen einer PG E_2 -ähnlichen Substanz nachweisen.
- 4 PG E_2 besitzt in der Zirkulation eine Halbwertszeit von weniger als eine Minute (59, 121) - eine Tatsache, welche die nur im Nierenvenenplasma nachweisbare Reninaktivierung erklären könnte.
- 5 Eggena (54) konnte durch PG E_2 eine ähnliche Aktivierung von Renin im Plasma von Hypertonikern nachweisen, wie es in unseren Untersuchungen gefunden wurde.

H Zusammenfassung

In der Pathophysiologie des renovaskulären Hochdrucks gibt es auch heute noch viele ungeklärte Fragen - trotz intensiver Forschung in den letzten Jahren. In dieser Arbeit sollten daher einige Parameter des RAS, die für die Pathogenese des renovaskulären Hochdrucks von Bedeutung sein könnten, vergleichend untersucht werden, so die RC intrarenal, im Nierenvenenblut und im peripheren Blut, sowie die Reninsubstratkonzentration und Angiotensinasekonzentration im Nierenvenenblut. Außerdem sollte durch Zusatz von Nierenvenenplasma zu einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz und durch Messung der MMK von Renin in verschiedenen Kompartimenten der Frage nachgegangen werden, welche Bedeutung Aktivatoren oder Inhibitoren des Renins bei dieser Hochdruckform spielen könnten.

Hierbei wurde zum 1. Mal beim Menschen intravital die intrarenale RC gemessen. Die Ergebnisse haben gezeigt, daß im chronischen Stadium des renovaskulären Hochdrucks des Menschen die intrarenale RC der stenosierten Niere etwa 8 - 10-fach höher ist als in der kontralateralen Niere, in der die RC nahezu auf Null vermindert ist. Auf der stenosierten Seite zeigt sich weiterhin eine deutliche positive Korrelation zwischen intrarenaler RC und NVRA, während die kontralaterale RC der Nierenarterienreninaktivität dieser Seite parallel ging. Die Bestimmung der NVRA erwies sich in 90 % als sicherer Screeningtest für die Diagnose einer funktionell wirksamen NAST, während die periphere PRA dabei nur in etwa 75 % erhöht war. Reninsubstratkonzentration und Angiotensinasekonzentration ergaben keinen Hinweis einer pathogenetischen Bedeutung für den renovaskulären Hochdruck, sie waren in beiden Nierenvenen etwa gleich groß und im Normbereich gelegen. Der Zusatz

von Nierenvenenplasma zu einem standardisierten Renin-Reninsubstratansatz zeigte indes signifikante Unterschiede zwischen beiden Nieren und legte das Vorhandensein von Aktivatoren oder Inhibitoren des RAS nahe. Einen genaueren Aufschluß darüber brachte die Bestimmung der MMK des Renins. Dabei zeigten die MMK des intrarenalen Renins beider Seiten und die des Nierenvenenrenins der kontralateralen Seite die gleichen Werte. Die MMK des Nierenvenen-Renins der stenosierten Seite war indes signifikant niedriger, während die des peripheren Renins sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit renovaskulärem Hochdruck deutlich höher, aber nicht voneinander unterschieden war. Da der Zusatz von PG E_2 zu peripherem Plasmarenin von Patienten mit renovaskulärem Hypertonus eine Verminderung der MMK bewirkte - im Sinne einer Enzymaktivierung -, wurde die Möglichkeit diskutiert, daß aus der stenosierten Niere ein Renin-Aktivator mit kurzer Halbwertszeit sezerniert wird, der identisch mit PG E_2 sein könnte. Der hohe K_M -Wert von peripherem Plasmarenin kann durch ein peripher wirksames, inhibitorisches System erklärt werden.

L I T E R A T U R

- 1 Aiken J.W., J.R. Vane
Intrarenal prostaglandin release attenuates the
renal vasoconstrictor activity of angiotensin
J Pharm Exp Therapeut 184 : 678 - 687 (1973)
- 2 Amsterdam E.A., R. Christlieb, N.P. Couch,
R.B. Hickler
Predictive value of peripheral versus renal venous
renin activity in surgery for renovascular hyper-
tension
Circulation 3536 (Suppl.II) : 52 (1967)
- 3 Amsterdam E.A., N.P. Couch, R. Christlieb, H. Harrison,
C. Crane, S.J. Dobrzinsky, R.B. Hickler
Renal vein renin activity in the prognosis of surgery
for renovascular hypertension
Am J Med 47 : 860 - 868 (1969)
- 4 Antonello A., B. Baggio, S. Favro, A. Corsini,
S. Todesco, A. Borsatti
Effect on blood pressure of intravenous administra-
tion of a phospholipid renin preinhibitor and its
active form in renal hypertensive rats
Plüg Arch 341 : 113 - 120 (1973)
- 5 Assaykeen T.A., P.L. Clayton, A. Goldfien,
W.F. Ganong
Effect of a alpha- and beta-adrenergic blocking
agents on the renin response to hypoglycemia and
epinephrine in dogs
Endocrinology 87:1318 - 1322 (1970)

- 6 Aurell M., S. Jonsson, P. Vikgren
Studies on arterial and renal venous plasma renin
activity in hypertensive patients
Acta med scand 193 : 399 - 406 (1973)
- 7 Barajas L.
The ultrastructure of the juxtaglomerular apparatus
as disclosed by three-dimensional reconstructions
from serial sections : the anatomical relationship
between the tubular and vascular components
J Ultrstruct Res 33 : 116 - 147 (1970)
- 8 Bath N.M., J.C. Gunnells, R.R. Robinson
Plasma renin activity in renovascular hypertension
Am J Med 45 : 381 - 390 (1968)
- 9 Beckerhoff R., W. Siegenthaler
Ovulationshemmer und Hypertonie
Schweiz med Wschr 103 : 743 (1973)
- 10 Berson S.A., R.S. Yalow
General principles of radioimmunoassay
Clin Chim Acta 22 : 51 - 69 (1968)
- 11 Bier A.
Über die Ursache der Hypertrophie bei Nierenkrank-
heiten
Münch Med Wschr 47 : 527 - 529 (1900)
- 12 Bing J., K. Poulsen
Effect of anti-angiotensin on blood-pressure and
sensivity for angiotensin and renin
Acta Pathol Microbiol Scand 78 : 6 - 18 (1970)

- 13 Bing J., K. Nielsen
Role of the renin-system in normal- and hypertension
Acta Pathol Microbiol Scand 81 : 254 - 262 (1973)
- 14 Blaine E.H., J.O. Davis, R.T. Witty
Renin release of the hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa
Circ Res 27 : 1081 - 1089 (1970)
- 15 Blaine E.H., J.O. Davis, R.L. Prewitt
Evidence for a renal vascular receptor in control of renin secretion
Am J Physiol 220 : 1593 - 1597 (1971)
- 16 Blair-West J.R., J.P. Coghlan, D.A. Denton, J.W. Funder, B.A. Scoggins, R.D. Wright
Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion
Am J Physiol 220 : 1309 - 1315 (1971)
- 17 Blaquier P., D.F. Bohr, A.A. Taquini
Renin and angiotensinase content of the kidney of normal and renal hypertensive rats
Proc Soc Exp Biol Med 108 : 711 - 715 (1961)
- 18 Blaquier P.
Kinetic studies on renin-angiotensinogen reaction after nephrectomy
Am J Physiol 208(2) : 1083 - 1086 (1965)
- 19 Bourgoignie J.J., F.J. Catanzaro, H.M. Perry,
Renin-angiotensin-aldosterone systems during chronic thiazide therapy of benign hypertension
Circulation 37 : 27 - 35 (1968)

- 20 Bourgoignie J.J., S. Kurz, F.J. Catanzaro,
P. Serirat, H.M. Perry
Renal venous activity in hypertension
Am J Med 48 : 332 - 342 (1970)
- 21 Braun-Menendez E., J.C. Fascilio, L.F. Leloiar,
J.M. Munoz
The substances causing renal hypertension
J Physiol 98 : 283 (1940)
- 22a Bright R.
Reports of medical cases, selected with a view of
illustrating the symptoms and cure of diseases by
a reference to morbid anatomy
London 1827, Preface
- 22b Bright R.
Reports of medical cases: Cases and observations
illustrative of renal disease accompanied with the
secretion of albumenuric urine
Guy's Hosp Rep 1 : 396 - 399 (1836)
- 23 Brown J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, R.A. Parker,
J.S. Robertson
The assay of renin in single glomeruli in the nor-
mal rabbit and the appearance of the juxtaglomeru-
lar apparatus
J Physiol 176 : 418 - 428 (1965)
- 24 Brown J.J., A.F. Lever, J.S. Robertson
Plasma renin concentration in human hypertension
Am Heart J 74 : 413 - 418 (1967)

- 25 Brunner H.R., L. Baer, J.E. Sealey, J.G.G. Ledingham,
J.H. Laragh
The influence of potassium administration and of
potassium deprivation on plasma renin in normal and
hypertensive subjects
J Clin Invest 49 : 2128 (1970)
- 26 Brunner H.R., J.D. Kirshman, J.E. Sealey, J.H. Laragh
Hypertension of renal origin: evidence for two diffe-
rent mechanism
Science 174 : 1344 (1971)
- 27 Brunner H.R., P. Chang, R. Wallach, J.E. Sealey,
J.H. Laragh
Angiotensin II vascular receptors: Their avidity in
relationship to sodium balance, the autonomic ner-
vous system and hypertension
J Clin Invest 51 : 58 - 67 (1972)
- 28 Brunner H.R., H. Gavras, J.H. Laragh, R. Keenan
Angiotensin II-blockade in man by sark¹-ala⁸-angio-
tensin II for understanding and treatment of high
blood pressure
Lancet 2 : 1045 - 1048 (1973)
- 29 Brunner H.R., J.E. Sealey, J.H. Laragh
Renin subgroups in essential hypertension
Circ Res 32,33 (Suppl. I) : 99 - 109 (1973)
- 30 Buchborn E., H. Holzgreve
Differentialdiagnose und Pharmakotherapie des Hoch-
drucks
Münch Med Wschr 116 : 623 - 628 (1974)
- 31 Bühler R.F., J.H. Laragh, L.Baer, E.D. Vaughan.
H.R. Brunner
Propranolol inhibition of renin secretion
New Engl J Med 287 : 1209 (1972)

- 32 Butler A.M.
Chronic pyelonephritis and arterial hypertension
J Clin Invest 16 : 889 - 897 (1937)
- 33 Capelli J.P., L.G. Wesson, J. and E. Housel
Renovascular hypertension: Incidence, diagnosis,
mechanism and treatment
J Chron Dis 26 : 503 - 527 (1973)
- 34 Carretero O.A., F.Gross
Evidence for humoral factors participating in the
renin substrate reaction
Circ Res 20,21 (Suppl.II) : 115 - 125 (1967)
- 35 Carretero O.A., B. Bujah
The role of angiotensin in benign and malignant
experimental hypertension: an immunological approach
in Hypertension 1972 by J. Genest and E. Koiw pp:
473 - 480
- 36 Christlieb A.R., T.U.L. Biber, R.B.Hickler
Studies on the role of angiotensin in experimental
renovascular hypertension: an immunological approach
J Clin Invest 48 : 1506 (1969)
- 37 Churchill P.C., R.L. Malvin, S.C. Opava
Evidence for baroreceptor control of renin release
Nephron 13 : 382 - 389 (1974)
- 38 Cohen E.L., D.R. Rovner, J.W. Conn
Postural augmentation of plasma renin activity:
importance in diagnosis of renovascular hypertension
J Am med Ass 197 : 143 (1966)

- 39 Dahlheim H., K.Petschauer, K. Thureau
Anreicherung und Charakterisierung der Erythro-
zytenangiotensinase
Pflüg Arch ges Physiol 305 : 105 - 117 (1969)
- 40 Dahlheim H., P. Granger, K. Thureau
A sensitive method for determination of renin
activity in the single juxtaglomerular apparatus
of the rat kidney
Pflüg Arch ges Physiol 321 : 303 - 315 (1970)
- 41 Daniels E.G., J.W. Hinman, B.E. Leach, E.E. Muir-
head
Identification of prostaglandin E_2 as the principal
vasodepressor lipid of rabbit renal medulla
Nature 215 : 1298 - 1299 (1967)
- 42 Dean R.H., J.H. Foster
Criteria for the diagnosis of renovascular hyper-
tension
Surgery 74 : 926 - 930 (1973)
- 43 De Jong W.
Release of renin by rat kidney slices
Proc Soc Exp Biol Med 130 : 85 - 88 (1969)
- 44 Deodhar S.D., E. Haas, H. Goldblatt
Production of antirenin to homologous renin and its
effect on experimental renal hypertension
J Exp Med 119 : 425 - 432 (1964)
- 45 Dickinson C.J., R. Yu
Mechanisms involved in the progressive pressor
response to very small amounts of angiotensin in
conscious rabbits
Circ Res 21 (Suppl.II) : 157 - 163 (1967)

- 46 Dixon M., E.C. Webb
Enzymes
London, Longmanns, Green and Co. Ltd. (1964)
- 47 Dustan H.P.
Normal arterial pressure in patients with renal
arterial stenosis
JAMA 187 : 1028 (1964)
- 48 Dustan H.P., R. Tarazi, E.D. Frohlich
Functional correlates of plasma renin activity in
hypertensive patients
Circulation 41 : 555 - 567 (1970)
- 49 Edelman R., P.M. Hartroft
Localization of renin in juxtaglomerular cells of
rabbit and dog through the use of the fluorescent-
antibody technique
Circ Res 9 : 1069 - 1077 (1961)
- 50 Edwards W.G., C.G. Strong, J.C. Hunt
A vasodepressor lipid resembling prostaglandin E₂
(PG E₂) in the renal venous blood of hypertensive
patients
J Lab & Clin Med 74 : 389 - 399 (1969)
- 51 Eide I., H. Aars
Renal hypertension in rabbits immunized with angio-
tensin II
Scand J Clin Lab Invest 25 : 119 - 127 (1970)
- 52 Eide I.
Renovascular hypertension in rats immunized with
angiotensin II
Circ Res 30 : 149 - 157 (1972)

- 53 Eide I.
On the pathogenesis of renovascular hypertension
Scand J Clin Lab Invest 31 : 129 - 132 (1973)
- 54 Eggena P., J.D. Barrett, M.P. Sambhi
Effect of prostaglandins on the enzymatic reaction
of human renin in isolated homologous system in nor-
mal and hypertensive plasma
Third meeting of the International Societaty of
Hypertension, Mailand (1974)
- 55 Enders P., W. Siegenthaler, K. Baumann. E. Gysling,
M. Schönbeck, P. Weidmann, C. Werning, P. Wirz
Die Plasmareninaktivität im peripheren und Nierenve-
nenblut bei der Diagnostik der renalen Hypertonie
Schweiz Med Wschr 98 : 1959 - 1968 (1968)
- 56 Eyler W.R., M.D. Clark, J.E. Garman, R.L. Rinn,
D.E. Meininger
Angiography of the renal areas including a compara-
tive study of renal arterial stenosis in patients
with and without hypertension
Radiology 78 : 879 (1962)
- 57 Favre L., M.B. Valloton
Kinetics of the reaction of human renin with natu-
ral substrates and tetradecapeptide substrate
Biochimica et Biophysica Acta 327 : 471 - 480 (1973)
- 58 Fell N., G. Rodkey, D. Marshall
Histamine Protein complexes: Synthesis and immuno-
logic investigation
J Immunol 47 : 237 - 249 (1943)

- 59 Ferraira S.H., J.P. Vane
Prostaglandins: their disappearance from and re-
lease into the circulation
Nature 216 : 868 (1967)
- 60 Ferrairio C.M., J.W. McCubbin
Renal blood flow and perfusion pressure before and
after development of renal hypertension
Am J Physiol 224(1) : 102 - 109 (1973)
- 61 Fitz A.
Renal venous renin determinations in the diagnosis
of surgically correctable hypertension
Circulation 36 : 942 - 950 (1967)
- 62 Foster J. H., R.H. Dean, J.A. Pinkerton, R.K. Rhamy
Ten Years experience with the surgical management
of renovascular hypertension
Ann Surg 177 : 755 - 766 (1973)
- 63 Frank M.M.
Renin in experimental renal hypertension in monkeys
Circ Res 12 : 241 - 255 (1963)
- 64 Ganong W.F.
Effects of sympathetic activity and ACTH on renin and
aldosterone secretion
Hypertension 1972 edited by J. Genest and E. Koiw
pp.: 4 - 14 Berlin Springer-Verlag
- 65 Goldblatt H., J.Lynch, R.F. Hanzal, W.W. Summerville
Studies on experimental hypertension: I. The produc-
tion of persistent elevation of systolic blood pressure
by means of renal ischemia
J Exp Med 59 : 347 - 349 (1934)

- 66 Goormaghtigh N.
Existence of an endocrine gland in the media of
the renal arterioles
Proc Soc Exp Biol Med 42 : 688 - 689 (1939)
- 67 Grim C.E., W.F. Keitzer
Circadian rhythm of renin and aldosterone in
unilateral renovascular hypertension
Ann Intern Med 80 : 298 - 304 (1974)
- 68 Grodsky G.M., R. Feldman, W.E. Toresco, J.C. Lee
Diabetes mellitus in rabbits immunized with insulin
Diabetes 15 : 579 - 585 (1966)
- 69 Grollman A., V.S.R. Krishnamurty
A new pressor agent of renal origin: its differen-
tiation from renin and angiotensin
Am J Physiol 221 : 1499 - 1506 (1971)
- 70 Gross F., O. Busch, H. Zeung
Reduction of increased sensitivity to renin by
cross circulation
Am J Physiol 202: 1095 - 1097 (1962)
- 71 Gross F., G. Schaechtelin, H. Brunner, G. Peters
The role of the renin-angiotensin system in blood
pressure regulation and kidney function
Can Med Assoc J 90 : 258 - 262 (1964)
- 72 Gross F.
Renin stores in the kidney and plasma renin activi-
ty in kidney tissues
In: Kidney Hormones edited by J.W. Fisher, Academic
Press London (1971)
- 73 Guedon J., M. Safar, A. Fournier, P.M. Meyer, P. Milliez
Prognostic value of simultaneous renal venous renin
and split function studies in unilateral renal hyper-
tension
Rev Europ Etud Clin et Biol 17 : 757 - 764 (1972)

- 74 Gutman F.D., H. Tagawa, E. Haber, A.C. Barger
Renal arterial pressure, renin secretion and blood
pressure control in trained dogs
Am J Physiol 224 : 66 - 72 (1973)
- 75 Haas E.
Role of the renin system in experimental hyperten-
sion
In: Angiotensin System and Experimental Renal Disease
edited by J. Metcalf, Boston (1963) pp.: 53 - 57
- 76 Haber E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, A. Parode
Application of a radioimmunoassay for angiotensin I
to the physiologic measurement of plasma renin acti-
vity in normal human subjects
J Clin Endocrinol 29 : 1349 - 1355 (1969)
- 77 Hannso L., A.J. Zweifler
The effect of propranolol on plasma renin activity
and blood pressure in mild essential hypertension
Acta med scand 195 : 397 (1974)
- 78 Hedquist P.
Antagonism by calcium of the inhibitory action of
prostaglandin E₂ on sympathetic neurotransmission
in the cat spleen
Acta Physiol Scand 80 : 269 (1973)
- 79 Herbaczynska K., J.R. Vane
Prostaglandins as mediators of reactive hyperaemia
in kidney
Nature 247 : 492 (1974)
- 80 Hollenberg N.K., M. Epstein, R. Basch, J. Merrill,
R. Hickler
Renin secretion in the patient with hypertension
Circ Res 24, 25 (Suppl. I): 113 - 119 (1969)

- 81 Holley K.E., J.C. Hunt, A.L. Brown, O.W. Kincaid,
S.G. Steps
Renal artery stenosis: a clinical-pathological
study in normotensive and hypertensive subjects
Am J Med 37 : 14 (1964)
- 82 Horton K.W., R.L. Jones
Prostaglandin A₁, A₂ and 19-hydroxy A₁: their addi-
tions on smooth muscle and their inactivation on
passage through the pulmonary and hepatic portal
vascular beds
Brit J Pharmacol 37 : 705 (1969)
- 83 Howard J.E., T.R. Connor
Use of differential renal function studies in the
diagnosis of renovascular hypertension
Am J Surg 107: 58 - 66, (1964)
- 84 Hussain R.A., R.W. Gifford, B.M. Stewart, T.F. Meaney,
L.J. McCormack, D.G. Vidt, D.C. Humphrey
Differential renal venous renin activity in diagnosis
of renovascular hypertension
Am J Cardiol 32 : 707 - 715 (1973)
- 85 Idem J.
Renin secretion: an anatomical basis for tubular control
Science 172: 485 - 487 (1971)
- 86 Johnson G.
On certain points in the anatomy and the pathology
of Bright's disease of the kidney
II. On the influence of minute blood-vessels upon
the circulation
Medico-Chir Trans 51 : 57 - 78 (1968)

- 87 Johnson J.A., J.O. Davies, R.T. Witty
Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on the renin release in the nonfiltering kidney
Circ Res 29 : 646 - 653 (1971)
- 88 Johnston C.J., J.S. Hutschinson, F.A. Mendelsohn
Biological significance of renin-angiotensin immunization
Circ Res 26, 27 (Suppl. II) : 215 - 222 (1970)
- 89 Judson W.E., O.M. Helmer
Diagnostic and prognostic value of renin activity in renal venous plasma in renovascular hypertension
Hypertension, Proc Council for high blood pressure research 13 : 79 - 83 (1964)
- 90 Kaneko Y., T. Ikeda, T. Takeda, H. Ueda
Renin release during acute reduction of arterial pressure in normotensive subjects and patients with renovascular hypertension
J Clin Invest 46 : 705 (1967)
- 91 Kaneko Y., T. Takeda, T. Ikeda, H. Tagawa, M. Ishii, H. Ueda
Effect of ganglion-blocking agents on renin release in hypertensive patients
Circ Res 27 : 97 (1970)
- 92 Kannel W.B., P.A. Wolf, J. Verter, P.M. McNamara
Epidemiologic assessment of blood pressure in stroke: The Framingham study
JAMA 214 : 301 - 310 (1970)

- 93 Karlson P.,
Biochemie
Thieme Verlag Stuttgart pp. 69 - 70 (1970)
- 94 Katz F.H., P.Beck
Plasma renin activity, renin substrate and aldosterone during treatment with various oral contraceptiva
J Clin Endocrinol Metabol 39 : 1001 (1974)
- 95 Kazda S., F. Lamprecht, L. Miksche, M. Orth, A. Philipp
Kidney renin content in experimental renal hypertension of the rat
Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 269 : 486 - 487 (1971)
- 96 Klaus D., H. Kaffarnik, H. Pfeil
Untersuchungen über Serumangiotensinase
Klin Wschr 41 : 376 - 385 (1963)
- 97 Koletsky S., E.B. Jackson, B.M. Hess, J.M. Rivers-Velez, W.H. Pitchard
Role of a pressor substance in unilateral renal hypertension
Proc Soc Exp Biol Med 122 : 941 - 945 (1966)
- 98 Kotchen A.T., W.R. Thomas, D.R. Walters
Renin reactivity in normal, hypertensive and uremic plasma
J Clin Endocrinol 34 : 928 - 937 (1972)
- 99 Kotchen T.A., M.C. Miller
Effect of prostaglandins on renin reactivity
Am J Physiol 226(2) : 314 - 318 (1974)

- 100 Krieger E.M., H.C. Salgado, C.J. Assan, L.L.J. Greene,
S.H. Ferreira
Potential screening test for detection of overactivity
of renin-angiotensin system
Lancet 1: 269 - 271 (1971)
- 101 Küchel O., L.M. Fishman, G.W. Liddle, A. Michelakis
Effect of diazoxide on plasma renin activity in hyper-
tensive patients
Ann Intern Med 67 : 791 - 799 (1967)
- 102 Kurtzmann N.A., V.K.G. Pillay, P.W. Rogers, D. Nash
Renal vascular hypertension and low plasma renin
activity
Arch Intern Med 133 : 195 - 199 (1974)
- 103 Landwehr D.M., J. Schnermann, R.M. Klose
Effect of reduction in filtration rate on renal
tubular sodium and water reabsorption
Am J Physiol 215 : 687 - 695 (1968)
- 104 Landwers P.H., A. Gomez
Influence D'Autogreffes Rénales sur l'Hypertension
Artérielle chez le Rat
Rev franc Etud clin biol 9 : 736 - 741 (1964)
- 105 Laragh J.H., J.E. Sealey, S.C. Sommers
Patterns of adrenal secretion and urinary excretion
of aldosterone and PRA in normal and hypertensive
subjects
Circ Res 18 (Suppl. I): 158 - 174 (1966)
- 106 Laragh J.H., L. Baer, H.R. Brunner, F.R. Bühler,
J.E. Sealey, E.D. Vaughan
Renin-angiotensin and aldosterone system in pathogen-
sis and management of hypertensive vascular disease
Am J Med 52 : 633 - 652 (1972)

- 107 Laragh J.H., J.E. Sealey, F.R. Bühler, E.D.Vaughan,
H.R. Brunner, H. Gavras, L. Baer
The renin axis and vasoconstriction volume analysis
for understanding and treating renovascular and renal
hypertension
Am J Med 58 : 4 - 13 (1975)
- 108 Larsson C., E. Änggård
Regional differences in the formation and metabolism
of prostaglandins in the rabbit kidney
Europ J Pharm 21 : 30 - 36 (1973)
- 109 Larsson C., P. Weber, E. Änggård
Arachidonic acid increases and indomethacin de-
creases plasma renin activity in the rabbit
Europ J Pharmacol 28 : 391 - 394 (1974)
- 110 Lazar J., C.J. Romero, W. Hoobler
Renin kinetics in experimental renal hypertension
Am J Physiol 220(1): 191 - 195 (1971)
- 111 Leckie B.J., A. McConnell
A renin inhibitor from rabbit kidney
Circ Res 36 : 513 - 519 (1975)
- 112 Lee J.B., R.B. Hickler, C.A. Saravis, G.W. Thorn
Sustained depressor effect of renal medullary extract
in the normotensive rat
Circ Res 13: 359 - 366 (1963)
- 113 Lee J.B., B.G. Covino, B.H. Takman, E.R. Smith
Renomedullary vasodepressor substance, medullin:
Isolation, chemical characterization and physiological
properties
Circ Res 17 : 57 (1965)

- 114 Lee J.B., K. Crowshaw, B.H. Takman, K.A. Attrep,
J.Z. Gougoutas
The identification of prostaglandins E_2 , $F_{2\alpha}$ and
 A_2 from rabbit kidney medulla
Biochem J 105: 1251 (1967)
- 115 Lee J.B.
Cardiovascular-renal effects of prostaglandins
Arch Intern Med 133: 56 - 76 (1974)
- 116 Mac Donald G.J., W.J. Louis, V. Renzini, G.W. Boyd,
W.J. Peart
Renal-clip hypertension in rabbits immunized against
angiotensin II
Circ Res 27: 197 - 211 (1970)
- 117 Maebashi M., Y. Miura, K. Yoshinaga
Renin inhibitor in plasma of uraemic patients
Lancet 1968: 1408 - 1409
- 118 Malik K.K., J.C. McGiff
Modulation by prostaglandins (PG) of adrenergic
transmission in the isolated kidney of rat and rabbit
Fed Proc 33: 575 (1974)
- 119 Marschner J., H. Dobry, F. Erhardt, T. Landesdorfer,
B. Popp, C. Ringel, P.C. Scriba
Berechnung radioimmunologischer Meßwerte mittels
Spline-Funktionen
Ärztl. Lab 20: 184 - 191 (1974)
- 120 McClatchey W.M., A.A. Carr
Prostaglandin and renal artery stenosis
Prostaglandins 3: 229 - 235 (1973)

- 121 McGiff J.C., N.A. Terragno, J.C.Strand, J.B. Lee,
A.J. Lonigro, K.K.F. Ng
Selective passage of prostaglandins across the lung
Nature 223: 742 (1969)
- 122 McGiff J.C., K. Crowhaw, N.A. Terragno, A.J. Lonigro
Release of a prostaglandin-like substance into renal
venous blood in response to angiotensin II
Circ Res 26, 27 (Suppl. I): 121 - 130 (1970)
- 123 McGiff J.C., K. Crowshaw, N.A. Terragno, A.J. Lonigro,
J.C. Strand, M.A. Williamson, J.B. Lee, K.K.F. Ng
Prostaglandin-like substances appearing in canine
renal venous blood during renal ischemia
Circ Res 27 : 765 - 782 (1970)
- 124 Merino F.M.
A new method for determining the Michaelis Constant
Biochem J 143: 93 - 95 (1974)
- 125 Meyer P., J. Echoiffier, J.M. Alexandre, C. Devaux,
L. Guize, J. Menard, P. Biron, P. Milliez
Prognostic value of plasma renin activity in reno-
vascular hypertension
Circulation 36: 570 - 576 (1967)
- 126 Michelakis A.M., J.H. Foster, G. Liddle, R.K. Rhamy,
O. Kuchel, R.D. Gordon
Measurement of renin in both renal veins
Arch Intern Med 120: 444 - 448 (1967)
- 127 Michelakis A.M., J. Caudle, G.W. Liddle
In vitro stimulation of renin production by epinephri-
ne, norepinephrine and cyclic AMP
Proc Soc Exp Biol Med 130: 748 - 753 (1969)

- 128 Michelakis A.M., R.G. McAllister
Renin secretion, adrenergic blockade and hypertension
Adv Exp Med Biol 17: 83 - 91 (1972)
- 129 Miller E.D., A.J. Samuels, E. Haber, A.C. Barger
Inhibition of angiotensin conversion in experimental
renovascular hypertension
Science 177: 1108 - 1109 (1972)
- 130 Mogil R.A., H.D. Itskovitz, J.H. Russel, J.J. Murphy
Renal innervation and renin activity in salt meta-
bolism and hypertension
Am J Physiol 216: 693 - 697 (1969)
- 131 Mohammed S., A.F. Fasola, P.J. Privitera, R.J. Lipicky,
B.L. Martz, T.E. Gaffney
Effect of methyldopa on plasma renin activity in man
Circ Res 25: 543 (1969)
- 132 Montague D.
Kinetics of renin-angiotensinogen reaction in plasma
of normal and nephrectomized rats
Am J Physiol 215: 78 - 83 (1968)
- 133 Müller J., L. Barajas
Electron microscopic and histochemical evidence for
a tubular innervation in the renal cortex of the
monkey
J Ultrastruct Res 41: 533 - 549 (1972)
- 134 Muirhead E.E., J.A. Stirman
Renal autoexplantation and protection against reno-
prival hypertensive cardiovascular disease and
hemolysis
J Clin Invest 39: 266 - 281 (1960)

- 135 Muirhead E.E., B.E. Leach, G.B. Brown, E.G. Daniels,
J.W. Hinman
Antihypertensive effect of prostaglandin E_2 in
renovascular hypertension
J Lab & Clin Med 70: 986 - 987 (1967)
- 136 Muirhead E.E., B.E. Leach, L.B. Byers, B. Brooks,
E.G. Daniels, J.W. Hinman
Antihypertensive neutral renomedullary lipids (ANRL)
In: Kidney Hormones ed. by J.W. Fisher (1971)
pp: 485 - 506, Academic Press, New York
- 137 Nash F.D., H.H. Rostorfer, M.D. Bailie, R.L. Wathen,
E.G. Schneider
Renin release: relation to renal sodium load and
dissociation from hemodynamic changes
Circ Res 22: 473 - 487 (1968)
- 138 Needleman P., A.H. Kaufmann, J.R. Couglas, E.M. Johnson
Specific stimulation and inhibition of renal prostag-
landin release by angiotensin analogs
Am J Physiol 224(1): 1415 - 1419 (1973)
- 139 Nekrasova A.A., L.A. Lantsberg
The role of prostaglandins in the pathogenesis of
hypertension
Kardiologia pol. 9: 86 (1969)
- 140 Onesti G., A.B. Schwartz, K.E. Kim, V. Paz-Martinez,
C. Swartz
Antihypertensive effect of clonidine
Circ Res 28, 29 (Suppl. 2): 53 (1971)

- 141 Onoyama K., K. Tanaka, T. Omae
Renin content in subcellular fractions of kidney
extract of renovascular hypertensive rats
Jap Heart J 15: 498 - 502 (1974)
- 142 Oparil S., E. Haber
The renin angiotensin system
New Engl J Med 289: 389 - 401, 446 - 457 (1974)
- 143 Osmond D.H.
Renal weight and content of lipids and phospholipid
renin "preinhibitor" in rats with renal hypertension
J Lab Clin Med 80: 755 (1972)
- 144 Ostrovsky D., S. Sen, R.R. Smeby, F.M. Bumpus
Chemical assay of phospholipid renin preinhibitor
in canine and human blood
Circ Res 21: 497 - 505 (1967)
- 145 Page J.H., O.M. Helmer
A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator
J Exp Med 71: 29 (1940)
- 146 Page J.H., O.M. Helmer
Angiotensin activator, renin and angiotensin inhibitor, and the mechanism of angiotensin tachyphylaxis in normal, hypertensive and nephrectomized animals
J Exp Med 71: 495 - 519 (1940)
- 147 Page J.H., J.W. McCubbin
Renal hypertension
Yearbook Medical Publishers pp. 122 - 129 (1968)

- 148 Pals D.T., F.D. Masucci, G.S. Denning, F. Sipos,
D.C. Fessler
Role of the pressor action of angiotensin II in
experimental hypertension
Circ Res 29: 673 - 681 (1971)
- 149 Palubinskas A.J., E.J. Wyke
Roentgen diagnosis of fibromuscular hyperplasia of
renal arteries
Radiology 76: 634 - 639 (1961)
- 150 Passo S., T.A. Assaykeen, K. Otsuka, B.L. Wise,
A. Goldfien, W.F. Ganong
Effect of stimulation of the medulla oblongata on
renin secretion in dogs
Neuroendocrinology 7: 1 - 10 (1971)
- 151 Pawsey C.G., R.R. Vandongen, R.D. Gordon
Renal venous renin ratio in the diagnosis of reno-
vascular hypertension: Measurement during active
secretion of renin
Med J Austr 1971: 121 - 126
- 152 Philipps E.J., D.E. Moors, T.K. Scobic, S.I. Indal
Renal venous renin and renovascular hypertension
J Urol 112: 417 - 419 (1974)
- 153 Poulsen K.
Kinetics of the renin system: The basis of the deter-
mination of the different components of the system
University of Copenhagen, Denmark 1973
- 154 Poutasse E.F., L.S. Marks, C.P. Wisoff, A.M. Vinson,
A.T. Wan
Renal vein renin determinations in hypertension:
falsely negative tests
J Urol 110: 371 - 374 (1973)

- 155 Regoli D., H. Brunner
Changes in renin contents in kidney of renal
hypertensive rats
Proc Soc Exp Biol Med 109: 142 - 145 (1962)
- 156 Rieger D., J.C. Romero, J. Lazar, S.W. Hoobler
Definition and use of renin reaction velocity in
the study of human hypertension
J Lab Clin Med 80: 342 - 350 (1972)
- 157 Rosenthal J., H.P. Wolff, P. Weber, H. Dahlheim
Enzyme kinetic studies on human renin and its
purified homologous substrate
Am J Physiol 221: 1292 - 1296 (1971)
- 158 Rosset E., R. Veyrat
Release of renin by human kidney slices: in vitro
effect of angiotensin II, norepinephrine and
aldosterone
Rev Euro Etud Clin Biol 16: 792 - 794 (1971)
- 159 Sambhi M.P., C.E. Wiedemann
Renin activation in the venous plasma from the
involved kidney in the patient with renal hypertension
J Clin Invest 51: 22 - 30 (1972)
- 160 Sandford L., M.D. Skinner
Improved assay methods for renin "concentration"
and activity in human plasma
Circ Res 20: 391 (1967)
- 161 Schaechtelin G., D. Regoli, F. Gross
Bioassay of circulating renin-like pressor material
by isovolemic cross circulation
Am J Physiol 205: 303 - 306 (1963)

- 162 Sealey J.E., J. Gerten-Banes, J.H. Laragh
The renin system: variations in man measured by
radioimmunoassay or bioassay
Kidney Int 1: 240 - 253 (1972)
- 163 Sealey J.E., F.R. Bühler, J.H. Laragh, D. Vaughan
The physiology of renin secretion in essential
hypertension
Am J Med 55: 391 (1973)
- 164 Seldinger S.H.
Catheter replacement of the needle in percutaneous
arteriography: a new technique
Acta Radiol 39: 368 - 376 (1953)
- 165 Sen S., R.R. Smeby, F.M. Bumpus
Isolation of a phospholipid renin inhibitor from
kidney
Biochemistry 6: 1572 - 1581 (1967)
- 166 Sen S., R.R. Smeby, F.M. Bumpus
Antihypertensive effect of a isolated phospholipid
Am J Physiol 214 (2) : 337 - 341 (1968)
- 167 Shade R.E., J.O. Davis, J.A. Johnson, R.T. Witty
Effects of renal arterial infusion of sodium and
potassium on renin secretion in the dog
Circ Res 31: 719 - 727 (1972)
- 168 Schambelan M., M. Glickman, J.R. Stockigt,
E.G. Biglieri
Selective renal-vein renin sampling in hypertensive
patients with segmental renal lesions
New Engl J Med 290: 1153 - 1157 (1975)

- 169 Sirois P., D.J. Gagnon
Release of renomedullary prostaglandins in normal
and hypertensive rats
Sep Exp 30: 1418 (1974)
- 170 Skinner S.L., J.W. McCubbin, J.H. Page
Control of renin secretion
Circ Res 15 : 64 (1964)
- 171 Smith H.W.
Hypertension and urologic disease
Am J Med 4: 724 - 743 (1948)
- 172 Smith P.G., T.W. Rush, A.T. Evans
Evaluation of translumbar arteriography
J Urol 65 : 911 - 923 (1951)
- 173 Somova L.J.
Antihypertensive effect of synthetic prostaglandins
of E and A series
C R Acad Sci (Bulgaria) 25 : 137 (1972)
- 174 Stockigt J.R., R.D. Collins, C.A. Noakes,
M. Schambelan, E.C. Biglieri
Renal-vein renin in various forms of renal hyper-
tension
Lancet 1972: 1194 - 1197
- 175 Strong G.C., J.C. Hunt, S.G. Sheps, R.M. Tucker,
P.E. Bernatz
Renal venous renin activity
Enhancement of sensitivity of lateralization by
sodium depletion
Am J Cardiol 27: 602 - 611 (1971)

- 176 Tagawa H., A.J. Vander, J.P. Bonjour, R.L. Malvin
Inhibition of renin secretion by vasopressin in
unanesthetized sodium - deprived dogs
Am J Physiol 220 : 949 - 951 (1971)
- 177 Tagawa H., F.D. Gutman, H. Haber, E.D. Miller,
A.J. Samuels, A.C. Barger
Reversible renovascular hypertension and renal
arterial pressure
Proc Soc Exp Biol Med 146: 975 - 982 (1974)
- 178 Thureau K.
Renal hemodynamics
Am J Med 36: 698 - 719 (1964)
- 179 Thureau K., H. Dahlheim, A. Grüner, J. Mason,
P. Granger
Activation of renin in the single juxtaglomerular
apparatus by sodium chloride in the tubular fluid
at the macula densa
Circ Res 30 (Suppl. II): 182 - 186 (1972)
- 180 Thureau K., J. Mason
The intrarenal function of the juxtaglomerular
apparatus
In: International Review of Physiology ed. by
K.Thureau, London
Med Techn Pub Corp (1974)
- 181 Thurston H., J.D. Swales
Comparison of angiotensin II antagonist and anti-
serum infusion with nephrectomy in the rat with
two kidney Goldblatt hypertension
Circ Res 35: 325 - 329 (1974)

- 182 Tigerstedt R., P.G. Bergmann
Niere und Kreislauf
Scand Arch Physiol 8 : 223 (1898)
- 183 Tobian L., A. Tomboulian, J. Janecsek
The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney
J Clin Invest 38: 605 - 610 (1959)
- 184 Tobian L., J. Janecsek, A. Tomboulian
Correlation between granulation of juxtaglomerular cells and extrable renin in rats with experimental hypertension
Proc Soc Exp Biol Med 100: 94 (1959)
- 185 Tobian L.R.
The juxtaglomerular cells and experimental hypertension in angiotensin system and experimental renal disease
ed. by J. Metcalf Boston 1963 pp: 17 - 29
- 186 Tobian L., S. Schonning, C. Seefeldt
The influence of arterial pressure on the antihypertensive action of a normal kidney and biological servomechanism
Ann Intern Med 60: 378 - 383 (1964)
- 187 Traube L.
Über den Zusammenhang von Herz- und Nierenkrankheiten
Berlin, A. Hirschwald I p.1, 81 pp. (1856)
- 188 Turgeon C., S.C. Sommers
Juxtaglomerular cell counts and human hypertension
Am J Path 38: 227 - 241 (1961)

- 189 Ueda H., S. Yagi, Y. Kaneko
Hydralazine and plasma renin activity
Arch Intern Med 122: 387 (1968)
- 190 Uhlich E., P. Weber, J. Eigler, U. Gröschel-Stewart
Angiotensin stimulated AVP-release in humans
Klin Wschr 53: 177 - 180 (1975)
- 191 Vander A.J., R. Miller
Control of renin secretion in the anesthetized dog
Am J Physiol 207: 537 - 546 (1964)
- 192 Vandongen R., W.S. Peart, G.W. Boyd
Adrenergic stimulation of renin secretion in the
isolated perfused rat kidney
Circ Res 32: 290 - 296 (1973)
- 193 Vaughan E.D.
Renin sampling: Collection and interpretation
New Engl J Med 290: 1195 - 1196 (1975)
- 194 Vaughan E.D., F.R. Bühler, J.H. Laragh, J.E. Sealey,
L. Baer, R.H. Bard
Renovascular hypertension: Renin measurements to
indicate hypersecretion and contralateral suppression,
estimate renal plasma flow, and score for surgical
curability
Amer J Med 55: 402 (1973)
- 195 Wakerlin G.E.
Antibodies to renin as proof of the pathogenesis of
sustained renal hypertension
Circulation 17: 653 (1958)

- 196 Walker W.G., F. Ruiz-Maza, J.S. Horrath
Demonstration of free (unbound) Angiotensin II in
immunized rabbits (abstr.)
Proc 5th Int Cong Nephrol 1972, p. 115
- 197 Weber P.
Zur Bestimmung von Mikroreninaktivitäten im mensch-
lichen Gewebe
Ludwig-Maximilian-Universität München 1972
- 198 Weber P., E. Held, E. Uhlich, J. Eigler
Reaction constants of renin in juxtaglomerular
apparatus and plasma renin activity after renal
ischemia and hemorrhage
Kidney Int 7: 331 - 341 (1975)
- 199 Weber P., H. Holzgreve, R. Stephan, R. Herbst
Plasma renin activity and renal sodium and water
excretion following infusion of arachidonic acid in
rats
Europ J Pharmacol 34:299 - 304 (1975)
- 200 Weber P., J. Bauer, E. Uhlich, H. Denecke
Reninkonzentration in juxtaglomerulären Apparaten
und Reninaktivität im Nierenvenenblut bei Patienten
mit Nierenarterienstenose
10. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie,
Innsbruck 1974
- 201 Weber P., J. Bauer, E. Uhlich, J. Eigler, E. Held
Reaction constants and concentration of renin in
kidney tissue, renal vein and peripheral plasma in
human renovascular hypertension
VI. International Congress of Nephrology Firenze 1975

- 202 Weinberger M.H., R.D. Collins, A.J. Dowdy, G.W. Nokes
Hypertension induced by oral contraceptiva containing
estrogen and gestagen
Effects on Plasma renin activity and aldosterone
secretion
Ann Intern Med 71: 891 (1969)
- 203 Winer B.M., W.F. Lubbe, M. Simon, J.A. Williams
Renin in the diagnosis of renovascular hypertension
JAMA 202: 139 (1967)
- 204 Wögermark J., U. Ungerstedt, A. Ljungvist
Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells
of the kidney
Circ Res 22: 149 - 153 (1968)
- 205 Woods J.W., A.M. Michelakis
Renal vein renin in renovascular hypertension
Arch Intern Med 122: 392 (1968)
- 206 Worcel M., P. Meyer, G.A. D'Auriac, P. Milliez
Role of angiotensin in normal blood pressure regulation
Pflüg Arch ges Physiol 310: 251 - 263 (1963)
- 207 Zachariah N.Y., R.R. Smeby, S. Sen, F.M. Bumpus,
C. Singh
Phospholipase A₂ in experimental hypertension
Am J Physiol 228 (6): 1782 - 1786 (1975)
- 208 Zehr J.E., E.O. Feigl
Suppression of renin activity by hypothalamic
stimulation
Circ Res 32 (Suppl. I): 17 - 27 (1973)

- 209 Zimmerer B.G.
Involvement of angiotensin mediated renal vaso-
constriction in renal hypertension
Life Sciences 13: 507 - 515 (1973)
- 210 Zins G.R.
Renal prostaglandins
Am J Med 58: 14 - 24 (1975)
- 211 Zusman R., D. Spector, B. Caldwell, L. Speroff,
B. Forman, G. Schneider
Prostaglandin A concentrations in plasma of normal
and hypertensive humans
J Clin Invest 52 : 93a (1973)
- 212 Guidelines for the detection, diagnosis and manage-
ment of hypertensive populations
Report of Inter-Society Commission for heart diseases
resources
Circulation 44 : A 263 - A 272 (1971)

Lebenslauf

Am 20. Januar 1950 wurde ich als erstes von drei Kindern des Landwirts, Josef Bauer, und dessen Ehefrau, Franziska, geborene Schreiner, in Tiefenbach, Landkreis Kehlheim geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Wahlsdorf. 1961 trat ich an das Humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg über; dort legte ich 1970 das Abitur ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1970/71 an der Ludwig-Maximilian-Universität in München. Während meines klinischen Studiums arbeitete ich 2 Jahre als Doktorand an der Nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Universitätsklinik.

Zur Zeit stehe ich im Staatsexamen.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der nephrologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik, besonders Herrn Dr. P. Weber für die Überlassung des Themas, sein stetiges Interesse an der Arbeit und seine anregenden Diskussionen.

Herrn PD. Dr. Schildberg, Herrn PD. Dr. Becker und Herrn Dr. Denecke (Chirurgische Universitätsklinik, Direktor: Professor Dr. G. Heberer) möchte ich für ihre gute Kooperation, besonders für die intraoperativen Nierenpunktionen und Nierenvenenblutabnahmen herzlich danken.

Mein Dank gilt weiterhin dem Leiter der Röntgenabteilung der II. Medizinischen Universitätsklinik, Herrn Dr. Klemm, und den Ärzten des Rieder-Institutes (Direktor: Professor Dr. Lissner) für die Nierenvenenkatheter-Untersuchungen.

Herrn Professor Dr. E. Buchborn und Herrn Professor Dr. J. Eigler danke ich für die vielseitigen Arbeitsmöglichkeiten innerhalb der nephrologischen Abteilung.

